Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Prof.Dr.Dr.W. N e u m a n n

Der gegenwärtige Stand der Frage einer endogenen Kohlenoxydbildung.

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wiethold G n a d t

aus

Blankwitt

Würzburg 1954

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Prof.Dr.Dr.W. N e u m a n n

Der gegenwärtige Stand der Frage einer endogenen Kohlenoxydbildung.

Inaugural - Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Wiethold G n a d t

aus

Blankwitt

Würzburg 1954

Referent: Prof.Dr.Dr.W. N e u m a n n

Tag der mündl. Prüfung:

11. März 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Es dürfte gegenwärtig keinem Zweifel mehr unterliegen, daß Kohlenoxyd (CO), das Produkt unvollkommener Kohlenstoffverbrennung, in geringen Konzentrationen ständig in der uns umgebenden Atmosphäre anzutreffen ist. Über quantitative Bestimmungen dieses somit als normal zu bezeichnenden Spurenbestandteiles der Außenluft liegen zahlreiche Mitteilungen vor (1 - 6). Die angegebenen Werte bewegen sich in Abhängigkeit vom Orte der Untersuchung und der angewandten Methode in Größenordnungen von Hunderttausendstel bis maximal Hundertstel Volumenprozenten, wobei Maxima von 0,045 % in der Luft enger amerikanischer Großstadtstraßen gemessen wurden (48). Das mit der Atemluft aufgenommene, exogene CO verbindet sich im Verlauf des Atemvorganges mit dem Farbstoff des Blutes zu Kohlenoxyd-Hämoglobin (COHb). Da nun das CO gegenüber dem Sauerstoff eine etwa 200 bis 300 mal größere Affinität zum Hb besitzt, ist zu erwarten, daß bei gleichbleibendem CO - Gehalt der Außenluft die dem Partialdruck des Kohlenoxyds in der Alveolarluft entsprechende maximale Menge Hb mit CO belegt ist. Mit anderen Worten: Es besteht eine feste Beziehung zwischen der COHb-Konzentration des Blutes und der CO-Konzentration in der Alveolarluft. (7).

Daraus ist zu folgern, daß ebenso wie in der Atmosphäre auch im Blute ständig gewisse Mengen CO nachweisbar sein müßten. Dies hat sich nach der Entwicklung entsprechend empfindlicher gasanalytischer Methoden bestätigen lassen. Die bei Kohlenoxydvergiftungen und in der forensischen Chemie gebräuchlichen spektroskopischen und spektrophotometrischen Bestimmungsmethoden sind für die in Frage kommenden niedrigen Konzentrationen an Kohlenoxydhämoglobin (COHb) nicht leistungsfähig genug. Mit verschiedenen gasanalytischen Methoden erhielten z.B. Gettler und Mattice (5) aus dem Blute von Landbewohnern der U.S.A. 0.24 - und Schmidt (6) bei deutschen Nichtrauchern 0.1 Vol.% CO. Konzentrationen dieser Größenordnung wären demnach als normal in dem Sinne zu bezeichnen, daß sie den gewöhnlich herrschenden atmosphärischen CO-Konzentrationen entsprechen.

Im Blute gefundenes CO galt bisher, wenigstens in der durchschnittlichen Auffassung, grundsätzlich als exogen. Daß CO auch im lebenden Organismus selbst, d.h. streng endogen gebildet werden kann und daß dies nach den vorliegenden Befunden auch bei Gesunden ständig geschieht und bei gewissen pathologischen Zuständen entsprechend in erhöhtem Umfange, ist erst in jüngster Zeit nachgewiesen worden.

Da die entsprechenden Untersuchungen in Deutschland nur wenig bekannt sind, andererseits aber nicht nur an sich interessant sind, sondern sowohl für die Klärung des Problems der chronischen Kohlenoxydvergiftung als auch bestimmter anderer pathologisch - physiologischer Zustände Bedeutung besitzen, soll hier versucht werden, die um dieses Thema entstandene Literatur zusammenzustellen, die wesentlichen Ergebnisse mitzuteilen und sie einer kritischen Betrachtung zu unterziehen.

Französische Autoren haben sich schon frühzeitig mit der Frage des Vorkommens von CO im Blute des Menschen unter normalen Bedingungen beschäftigt, und als erster sprach Gréhand 1880 (8 u. 9) die Behauptung aus, daß CO im Blute gesunder Individuen anzutreffen sei. Dann befaßte sich Nicloux (10) mit quantitativen Bestimmungen des Blut-CO und machte eine bereits von Gréhand angegebene Methode zur gasanalytischen Erfassung des CO verwendungsreif. 1898 studierte De Saint Martin (11) die Schwankung des Blut-CO-Volumens unter normalen Verhältnissen und erhielt tierexperimentell bei Hunden, die er in CO-freier Luft hielt, CO aus dem Blute. Damit kam allmählich eine Theorie in Bewegung, die neben einem normalen exogenen, der atmosphärischen CO-Konzentration äquivalenten Anteil einen ebenso normalen, auf endogene Produktion zurückgehenden Anteil des Blut-CO-Gehaltes sehen wollte. In diesem Sinne sprachen denn auch etwa zur selben Zeit Nicloux und Desgrez (12) unter Berufung auf experimentelle Erfahrungen die Vermutung aus, daß normalerweise im Blute gefundenes CO auf eine unvollkommene Oxydierung der Kohlenhydrate zurückzuführen sein könnte.

1901 berichtete Nicloux über Blut-CO-Bestimmungen bei Neugeborenen (13). 1905 veröffentlichten dann Lépine und Boulud (14) Beobachtungen, die auf ein erhöhtes CO-Volumen im Blute von Anämie-Kranken hinweisen. Im darauffolgenden Jahre beschäftigten sich die gleichen Autoren (15) mit experimentellen Untersuchungen zur Klärung der Herkunft des "normalen" Blut-CO und gelangten zu der Auffassung, daß Zwischenprodukte des Kohlenhydrat-Stoffwechsels, zu denen sie auch die Oxalsäure rechneten, als Ausgangspunkt hierfür in Frage kämen. Unter anderem injizierten sie beim Hund Oxalsäure i.v. und erhielten 2 Stunden danach deutlich größere Mengen von CO aus dem Blut, was sie auf vermehrte Kohlenoxydbildung im Stoffwechsel der Oxalsäure bezogen. Ähnliche Verhältnisse fanden sie auch für die Weinsäure. Alle diese Arbeiten sind schon damals nicht ohne Widerspruch geblieben, und Loeper nennt die Namen Backmaster's und Gardener's, die die erzielten Ergebnisse auf technische Mängel der Methodik zurückführten. (16) Trotzdem trat Nicloux 1924 mit einer erneuten Arbeit über die normale Gegenwart von CO im Blute an die Öffentlichkeit (17). 1929 unternahm er zusammen mit Nebenzahl Oxydationsversuche mit verschiedenen Zuckern in alkalischer Lösung und unter Variierung des pH und fand eine dabei erwartete CO-Bildung bestätigt (18 u. 19). Schließlich bewiesen 1932 Rathéry, Gley, Franc und Gourrat (20) in einer Reihe von Experimenten die Möglichkeit der Bildung von CO aus Weinsäure, Milchsäure und Oxalsäure. Alle diese Stoffe wurden als Zwischenstufen des Kohlenhydratabbaus angesehen. Durch die zitierten Arbeiten ist jedoch die grundsätzliche Frage noch nicht beantwortet, ob das schließlich gefundene Kohlenoxyd als solches im Blut vorhanden ist oder erst aus Oxalat oder ähnlichen Körpern bei der analytischen Bearbeitung entsteht. Hierauf kommen wir weiter unten zurück.

Etwa seit 1935 hat Loeper trotz allseitiger Zweifel und gegen alle Angriffe die Frage der endogenen CO-Bildung weiter verfolgt. Zwar, das darf man schon an dieser Stelle sagen, ist auch bei seinen Untersuchungen, wie das für die Mehrzahl seiner Voruntersucher gilt,

die Beweisführung nicht eindeutig. Nachdem aber durch Sjöstrand seit 1948 in einer Reihe exakter Arbeiten der Beweis erbracht sein dürfte, daß eine endogene CO-Bildung beim Menschen tatsächlich existiert, können die Arbeiten Loepers nicht übergangen werden.

Einerseits bilden sie die Zusammenfassung der auf dieses Problem gerichteten französischen Forschung, und andererseits ist ihr Vergleich mit den exakten Arbeiten Sjöstrands sehr aufschlußreich. Noch aus einem anderen Grund sind die Arbeiten Loepers interessant. Er schuf nämlich den Begriff einer "Oxycarbonémie endogène" oder "essentielle". Es handelt sich dabei um ein vorwiegend dysfunktionelles klinisches Syndrom, das in Analogie zu den Anschauungen über eine chronische CO-Vergiftung eine Reihe von Symptomen erklären sollte, die Loeper bei Krankheiten fand, die auf Grund seiner Untersuchungen durch eine vermehrte endogene CO-Bildung bedingt oder von einer solchen begleitet sein sollten (21).

In ihrem 1952 verlegten Lehrbuchbeitrag betonen nun Hansen und Gronemeyer (22): "Solange die Frage nicht entschieden ist, ob das klinische Bild der CO-Vergiftung allein als Anoxämie-Folge aufgefaßt und erklärt werden darf, oder ob dem CO bzw. dem COHb auch schon in kleinen Dosen außerdem eine spezifische Giftwirkung mit irreversibler Zellschädigung zukommt", muß auch den unterschwelligen CO-Konzentrationen einiges Interesse erhalten bleiben. Um solche geringen CO-Konzentrationen geht es aber bei einer fraglichen endogenen CO-Produktion.

Für eine Zusammenschau des Problems genügt die Kenntnis der Arbeiten Loepers, seiner Mitarbeiter und Schüler und ihr Vergleich mit den von Sjöstrand erzielten Ergebnissen.

Die Arbeiten Loepers an dem Problem der endogenen CO-Bildung nahmen ihren Ausgangspunkt von einem 1935 beobachteten Falle. Loeper (21) selber berichtet rückschauend (in Übersetzung).

" Es handelte sich um einen 48-jährigen Mann, der unter plötzlicher Blaßfärbung des Gesichtes anfallsweise von heftiger Atemnot mit schnürendem Beklemmungsgefühl auf der Brust befallen wurde und infolge des kollapsartigen Zustandes gezwungen war, seine Tätigkeit zu unterbrechen oder, wenn er auf Reisen war, sich einige Tage in einem Hotel aufzuhalten. Ein solcher Anfall dauerte 3 bis 4 Stunden und war für den Kranken äußerst unangenehm und im ganzen sehr eindrucksvoll. Die Anfälle klangen dann unter Schmerzen und starker Abgeschlagenheit ab. Da nun bei dem Manne schon früher Nieren- und Prostatakonkremente festgestellt und als Oxalatsteine definiert worden waren, riet ich ihm, während eines nächsten solchen Anfalles doch einmal eine Blutuntersuchung vornehmen zu lassen. Dabei ergab sich eine bedeutende Erhöhung des Oxalsäurespiegels. Da ich um die enge Beziehung zwischen Oxalsäure und CO wußte, kam ich auf die Idee, bei ihm auch eine quantitative Bestimmung des CO-Volumens im Blute machen zu lassen, denn ich dachte, daß es im Verlauf derartig großer Anfälle auch zum Freiwerden von CO kommen könnte. Eine erste spektroskopische Untersuchung verlief - erwartungsgemäß - ergebnislos. Während eines neuerlichen Anfalles des Patienten in Paris bat ich Tonnet, eine gasanalytische Bestimmung mit der Methode von Nicloux vorzunehmen. Dabei ergab sich nun (bei je zwei Bestimmungen) 1.7 bzw. 2.5 Vol.% CO während des Anfalles und 0.3 bzw. 0.6 Vol.% 2 Tage nach dem Anfall. Die Oxalsäurespiegel gingen den CO-Werten parallel. " Der Oxalsäurespiegel, das geht aus anderen Stellen hervor (16 u. 28), betrug dabei 30 mg% während, und 1 bis 4 mg% nach dem Anfall, gemessen nach einer von Loeper und Béchamp angegebenen Methode, deren Prinzip auf einem Abbau der Oxalsäure zu CO besteht.

Loeper sagt nicht, daß es sich bei diesem Anfall um eine Steinkolik gehandelt habe; am ehesten ist man geneigt, an einen pectanginösen Zustand zu denken, obwohl nur von einer "crise", einem nicht näher definierten Anfallgeschehen die Rede ist, für dessen Auslösung Loeper eine erhöhte CO-Bildung in vivo in Zu-

sammenhang mit einer plötzlichen Erhöhung des Oxalsäurespiegels verantwortlich machen will. Abgesehen von der Frage nach der Zuverlässigkeit bzw. Schlüssigkeit der bei diesem Fall gemachten quantitativen Bestimmungen, findet sich die Frage, ob eine Oxalsäurevermehrung im Blut überhaupt einen solchen Zustand nach sich ziehen kann, nicht beantwortet.

Die von Loeper zur quantitativen Erfassung des CO im Blute benutzte Methode (1 u. 16) ist eine Blutgasanalyse, die von Nicloux schon um die Jahrhundertwende ausgearbeitet worden war. Sie bedarf daher zum Verständnis und zur Beurteilung der von Loeper mitgeteilten Befunde einer eingehenderen Erörterung.

Das zu untersuchende Blut wird mittels Venenpunktion gewonnen und zur Vermeidung einer Gerinnung mit Natriumfluorid versetzt. Man verbringt es in einen vorher luftleer gemachten Behälter, in welchem es in Gegenwart von Orthophosphorsäure gekocht wird. Dadurch werden alle in der Blutprobe enthaltenen Gase frei. Diese Gase sind CO_2, O_2, N_2 und unter anderen Restgasen das CO. Die Gase werden in ein Eudiometer geleitet und mit Kalilauge zum Zweck der Absorption von CO_2 geschüttelt. In das Gemisch der restlichen Gase leitet man dann etwas reinen O_2 und liest sorgfältig das Volumen (V_1) ab. Durch eine mit Hilfe eines glühenden Platindrahtes ausgelöste leichte Explosion vereinigt sich das CO mit Sauerstoff zu CO_2. Dieses wird nun wieder an Kalilauge absorbiert und man liest das verminderte Volumen (V_2) ab. Die Differenz der beiden Volumina (V_1 minus V_2) entspricht dem Volumen der nachträglich gebildeten CO_2 (V_3). Da sich nun 2 Volumina CO mit einem Volumen O_2 entsprechend der Formel 2 CO plus O_2 =2 CO_2 zu Kohlensäure verbunden haben, sind demnach 2/3 des V_3 gleich der in der Blutprobe enthaltenen Menge CO. Dank dem von Nicloux angegebenen Mikroeudiometer, das eine 1/50 cm^3 - Einteilung besitzt, soll schon mit Mengen von 1 cm^3 Blut operiert werden können. Im allgemeinen wurde jedoch mit 10 bis 25 cm^3 Blut gearbeitet.

Die Nicloux'sche Blutgasanalyse ist nicht frei von Mängeln:

Es ist möglich, daß das gefundene CO nicht in der Blutprobe präexistent ist, sondern sich erst im Verlaufe des Analysenganges gebildet hat. So betont schon Simon (23), daß das bei der Analyse anfallende CO wenigstens zu einem gewissen Teil als Artefakt angesehen werden könne. Er konnte nämlich nachweisen, daß beim Kochen mit Orthophosphorsäure aus Milchsäure-, Zucker- und Harnstofflösungen, also aus Stoffen, die ständig im Blute sind, meßbare Volumina CO gebildet werden können. Sieht man nun den eben zitierten Fall Loepers mit der Erhöhung des Oxalsäurespiegels in diesem Lichte, so muß man daran denken, ob sich das dabei gefundene hohe Blut-CO-Volumen nicht aus der vermehrt vorhandenen Oxalsäure erst im Verlauf des Analysenganges gebildet haben könnte.

Duvoir und Truffert (1) sind diesen Einwänden in Experimenten nachgegangen. Sie konnten dabei beim Einwirken von Orthophosphorsäure auf eine einprozentige Oxalsäure-Lösung kein CO nachweisen. Wenn sie höher konzentrierte Lösungen verwendeten, so fand sich aber CO. Ähnlich lagen die Verhältnisse für Harnstoff,während sie bei Zuckerlösungen nie CO fanden. Unter dem Eindruck dieser Feststellungen gibt Loeper als auf den Analysengang entfallenden Blindwert der Methode 0.1 bis 0.3 Vol.% zu, erklärt aber gleichzeitig, daß das seinen bis 3.6 Vol.% reichenden Befunden keinen erheblichen Abbruch tun könne (24).

Eine weitere Fehlermöglichkeit dieser Methode liegt in folgendem: Bei der Umwandlung des CO in CO_2 mit dem glühenden Platindraht oder, wie es auch geschah, mit dem elektrischen Funken können auch Stickstoff-Sauerstoffverbindungen und dem zufolge volumetrische Verschiebungen entstehen. Des weiteren können im Blut auch noch Gase vom Typ des Methan vorhanden sein oder im Analysenverlauf entstehen, und schließlich können Temperaturschwankungen die gasometrischen Werte verfälschen, wenn diese nicht auf 0° und 760 mm Hg Druck reduziert werden. Derartige Dinge könnten bei so ge-

ringen Konzentrationen, um die es hier geht, nicht unerhebliche Fehler verursachen. Loeper folgend fallen diese jedoch kaum ins Gewicht, und man könnte die Fehler völlig vermeiden, wenn man das CO nicht nach Umwandlung in CO_2, sondern direkt durch Absorption messen würde. Dies haben Duvoir und Truffert in Abwandlung der Methode von Nicloux auch getan (1 u. 21). Außerdem benutzten sie bei der eudiometrischen Messung nicht wie Nicloux Wasser, aus dem Gase sowohl entweichen wie absorbiert werden können, sondern Quecksilber.

Neben den in der Analysemethode selbst liegenden Fehlermöglichkeiten, spielen rein äußere Umstände als Fehlerquelle eine erhebliche Rolle:

1) Von größter Bedeutung ist die CO-Konzentration der Luft, in der sich die Versuchsperson vor bzw. bei der Blutentnahme aufgehalten hat. Denn bei der bekannten Affinität des CO zum Hb bilden sich ja schnell entsprechende COHb-Konzentrationen heraus.

2) Die Umstände, unter denen das Blut an den Ort der tersuchung transportiert wird, und wie und wie lange und in welchen Gefäßen es dort aufgehoben wird. Schon offen dastehendes Blut verbindet sich bei einem vorhandenen Konzentrationsgefälle mit dem CO der Luft, besonders, wenn es geschüttelt wird. Andererseits kann auch CO entweichen, allerdings viel langsamer.

3) Eine sehr große Rolle spielt schließlich die Frage, ob die Versuchsperson Raucher ist oder nicht. Neben vielen anderen Untersuchern konnte Schmidt (6) nämlich nachweisen, daß bei chronischen Rauchern selbst nach 12 stündiger Abstinenz im Mittel noch 0.65 Vol. % CO im Blute nachweisbar waren, was einer COHb-Konzentration von etwa 3% entspricht. In einer neueren Monographie H.Petrys (49) über die chronische CO-Vergiftung wird der obere Normalwert für Nicht-oder Gelegenheitsraucher mit 3 bis höchstens 4 % COHb, für Gewohnheitsraucher mit bis zu 10 % COHb angegeben.

Zur Vermeidung dieser in äußeren Umständen liegenden Fehler wäre also zu fordern, daß sich die Versuchspersonen lange genug in weitestgehend CO-freier Luft auf-

gehalten haben; noch besser wären gleichzeitige Raumluftanalysen. Ferner müssen Transport und Aufbewahrung in geschlossenen Gefäßen erfolgen, deren Material darüber hinaus nicht womöglich Spuren von CO selber bildet. Schließlich ist für Raucher eine Abstinenz von mindestens 24 Stunden erforderlich, wie sie Kohn-Abrest (25) fordert, noch besser sollte man Raucher sogar nicht vor 36 bis 52 Stunden Karenz in die Untersuchungen einbeziehen, da Schmidt erst nach diesem Zeitraum Normwerte fand (6).

Für den Einfluß der Raumluft sei folgendes Beispiel angeführt: Bei einer CO-Konzentration von 0.001 Vol. % und unter der Annahme gleicher Konzentration in der Alveolarluft kann sich im Blute eine COHb-Konzentration von rund 1.5 % herausbilden, die wiederum einem CO-Gehalt von etwa 0.3 Vol.% entsprechen. Diese Berechnung ist nach einer von Bock (26) errechneten Formel erfolgt, die auch allen weiteren Umrechnungen zugrunde gelegt ist:

$$X = \frac{P_{CO} \times 100}{(P_{O2} \times K) + P_{CO}}$$

Dabei ist X die COHb-Konzentration in Prozenten; P_{CO} und P_{O2} sind die alveolären Partialdrucke für CO und O_2. K ist eine Konstante, die für den Menschen auf etwa 0.004 bestimmt wurde. P_{O2} ist nach einer Angabe von Rein mit 110 mm Hg. eingesetzt (7).

Da Sjöstrand bei Alveolarluftbestimmungen unter normalen Verhältnissen grundsätzlich höhere Konzentrationen als in der Raumluft fand, ergibt sich für einen ersten Überblick kein wesentlicher Fehler, wenn man die Raumluftkonzentration für CO auf die Alveolarluft überträgt.

Zurückkommend auf den Fall Loepers, der für ihn wegen der eindrucksvollen Befunde (1.7 bzw. 2.5 Vol. Prozent CO im Blut) Anlaß und Ausgangspunkt wurde, von einer endogenen CO-Produktion zu reden und danach weiter zu forschen, muß man nach dem Gesagten gefragt werden: War der beobachtete Mann nicht etwa ein starker Raucher?

(Die meisten Franzosen sind es). In welcher Atmosphäre hat er sich vor oder bei der Blutentnahme aufgehalten? Wie und wo und wie lange wurde die Blutprobe aufgehoben, bevor sie untersucht wurde?

Alle diese Umstände sind in der oben zitierten Darstellung Loepers nicht gekennzeichnet, und sie sind es übrigens ebenso wenig oder nicht eindeutig in seinen spä - teren Arbeiten. Zwar spricht Loeper in seinen Arbeiten vom Blut-CO-Gehalt bei Rauchern und hat selber auf dem Gebiet der exogenen chronischen CO-Vergiftung gearbeitet, dennoch muß aber erwähnt werden, daß solche äußeren Umstände nicht mit solcher Exaktheit geschildert wurden, daß der Skeptiker überzeugt wird.

Untersuchen wir nun das von Loeper bei seinem Oxalämie-Kranken festgestellte Blut-CO-Volumen in der extremen Annahme, daß alle diese äußeren Umstände, von denen die Rede war, nicht eindeutig beachtet wurden, so kommen wir zu folgendem Ergebnis:

a) Angenommen, der Mann würde mehr als 30 Zigaretten täglich rauchen, so käme nach den Untersuchungen Schmidt's (6) 1.45 Vol.% (Mittelwert) CO auf dieses Konto, entsprechend einer COHb-Konzentration von ca.7%.

b) Nehmen wir von der von Loeper genannten Blindwertschwankung der Nicloux'schen Methode den maximalen Wert, so entfallen weitere 0.3 Vol.% auf die Methode. Wir kommen dann, vorausgesetzt daß andere Fehler im Analysengang nicht ins Gewicht fallen und weiter vorausgesetzt, daß das Blut auf dem Transport nicht mit einer Luft in Berührung kommen konnte, aus der noch CO in das Blut übertreten konnte und weiter vorausgesetzt, daß das in Frage stehende Individuum 100 % Hb hatte, auf folgende Rechnung:

Ausgehend vom Durchschnitt beider Messungen, die Loeper bei seinem Oxalämie-Kranken durchführte (1.7 u. 2.5 Vol.%), d.h. 2.1 Vol.% minus 1.45 Vol.% infolge Rauchens, minus 0.3 Vol.% Blindwert der Methode, ergäbe sich ein Rest von 0.35 Vol.%. Dem entspräche eine COHb - Konzentration von ca. 1.7%. Löst man nun die weiter oben angegebene Formel nach P_{CO} auf, so kann man

folgende Werte für den alveolären CO-Partialdruck, bzw. für die CO-Konzentration in der Alveolarluft errechnen, die einem CO-Blut-Gehalt von 0.35 Vol.% entsprechen würden:

$$P_{co} = \frac{P_{O2} \times K \times X}{100 - X}$$

Wenn für X 1.7 eingesetzt wird, ergibt sich für P_{co} ein Wert von 0.0075 mm Hg. Diesem Wert würde eine alveoläre CO-Konzentration von rund 0.001 Vol.% entsprechen.

Wenn man nun Florentin folgt, (2), der in der Luft von Paris laufend 0.001 bis 0.004 Vol.% CO fand, und zwar außerhalb von Wohnräumen, so liegen 0.35 Vol. % Blut-CO durchaus in äquivalenten Proportionen. Denn einer CO-Außenluft-Konzentration von 0.001 bis 0.004 Vol.% würden COHb-Konzentrationen von etwa 1.5 bis 6 Vol.% entsprechen, und diesen COHb-Konzentrationen würden wiederum Blut-CO-Konzentrationen von rund 0.3 bis etwa 1.25 Vol.% entsprechen. Die von Florentin gefundenen Werte für die CO-Konz. in der Pariser Außenluft werden in Untersuchungen von Cambier und Marcy (3) sowie auch 1938 von Jardin (4) bestätigt, während Henderson (48) noch höhere Werte angibt.

Wenn nun derartige Werte schon für Außenluft angegeben werden, dann müßten aber für Raumluft noch höhere Werte angenommen werden, etwa für Wohnräume, Küchen, Krankenzimmer, Wartezimmer oder für Laboratorien, hier besonders bei brennenden Gasflammen, schlechter Ent - lüftung und wenn in ihnen noch geraucht wird. Angenommen in dem mit Ofen- oder Gasheizung ausgestatteten Wartezimmer eines Labors, in dem zahlreiche Wartende rauchen, würde eine Raumluftbestimmung 0.008 Vol.% CO ergeben haben, was durchaus möglich ist, so würden sich im Verlauf der üblichen Wartezeiten bis zu rund 12 % COHb bilden können, woraus sich also selbst für einen nicht rauchenden Wartenden ein Blut-CO-Volumen von bis rund 2.5 % errechnen läßt. Das heißt aber, dass 2.5 Vol.% CO, die Loeper bei seinem Fall messen konnte,

auf den Aufenthalt in einem solchen Raum zurückgeführt werden könnten, selbst wenn der untersuchte Mann selber kein Raucher war. Als Beweis für eine endogene CO-Bildung sind ohne sorgfältige Ausschaltung derartiger Umstände vorgenommene Untersuchungen ganz offenbar ungeeignet.

Am Anfang ihrer Arbeit "L'oxycarbonémie endogène"(28) sagen Loeper und Gilbrin, daß "sie ganz erstaunt gewesen seien, bei zahlreichen Untersuchungen von Leuten, die sie ganz wahllos ihrer Ambulanz entnahmen, ein abnormes Blut-CO-Volumen feststellen zu können und zwar", wie sie betonen, "ohne exogene Ursache". Sie bezeichnen diese Leute als "Oxycarbonämiker" (Menschen mit pathologisch erhöhtem CO-Blutgehalt). Da nun ihrer Auffassung nach eine exogene Ursache nicht zu finden war, folgern sie, daß das CO hier endogen gebildet, etwa auf eine Stoffwechselstörung in den Körpergeweben zurückzuführen sei.

Loeper vertritt die Meinung, daß jeder 0.2 Vol.% übersteigene Blut-CO-Wert abnorm, wenn nicht gar pathologisch sei, selbst wenn ein solches Individuum keinerlei Krankheitserscheinungen aufweise. Ein solcher Wert zeuge von einer zuweilen latenten Stoffwechselstörung (21). Leider ist den Arbeiten Loepers nicht zu entnehmen, wie viele Untersuchungen er machte, und unter welchen genauen Voraussetzungen er arbeitete, um einen solchen Mittelwert angeben zu können. Anscheinend hat er immer mit der Methode Nicloux seine Bestimmungen durchgeführt. Wenn er aber selber für diese Methode einen Blindwert von bis zu 0.3 Vol.% zugibt, und wenn man unter den heutigen städtischen Verhältnissen eine mittlere Verunreinigung der Außenluft mit CO in der Größenordnung von 0.0005 Vol.% annimmt, dem ein Blut-CO-Gehalt von 0.1 Vol.% entspricht, so muß man daraus folgern, daß als abnorm oder pathologisch erst Werte von über 0.4 Vol.% gelten dürften, wenn man mit der Nicloux'schen Methode analysiert. Als Beweis für eine endogene CO-Bildung kann aber ein solcher Wert erst in Erwägung gezogen werden, wenn jeder andere exogene Einfluß ganz strikte ausgeschlossen werden kann. Wie

schwierig das letztere aber ist, mag folgendes interessante Beispiel erläutern.

Nach einer Angabe von Kohn-Abrest (25) erzeugt eine Zigarette, wenn sie in sieben Minuten geraucht wird, im Durchschnitt 40 cm^3 CO. (Die Menge des CO ist abhängig von der Schnelligkeit des Rauchens). Es mögen nun in einem Raucherwagen der Pariser Métro unter anderen Fahrgästen 30 Raucher sitzen, die jeder eine Zigarette rauchen und den Rauch in den Wagen blasen; es wären dann nach etwa sieben Minuten 1200 cm^3 CO erzeugt, die bei einem angenommenen Rauminhalt des Wagens von 120 m^3 eine Konzentration von 0.001 Vol% ausmachten. Daraus folgt, daß selbst ein Nichtraucher in dieser Atmosphäre rund 0.3 Vol.% CO ins Blut aufnehmen könnte. Dieses Beispiel dürfte keineswegs ein Extrem darstellen, sondern man darf ruhig annehmen, daß Werte bis 0.005 Vol.% CO und mehr unter ähnlichen alltäglichen Verhältnissen recht häufig sind. R.Müller (29) spricht von einem Verkehrsschutzmann, bei welchem nach Dienst bei Windstille in enger Großstadtstraße mit entsprechend motorisiertem Verkehr über 20% COHb gefunden wurden, was einem Blut-CO-Volumen von rund 4% entsprechen würde. Dies ist gewiß ein außergewöhnlicher Wert, soll aber nur zeigen, in welchen weiten Grenzen bei oft unkontrollierbaren äußeren Umständen die CO-Volumina im Blute schwanken können. Werte ähnlicher Größenordnung gibt auch Henderson (48) an.

Wenn man sich diese Überlegungen vor Augen hält, darf man sich eigentlich nicht wundern, daß Loeper so relativ häufig "sogenannte abnorme" Werte Blut-CO-Gehalt feststellte. Denn selbst wenn man annimmt, daß die Versuchspersonen gefragt wurden, ob sie Raucher seien oder in Fabriken arbeiteten, und wenn derartige Personen dann ausgeschlossen wurden, ist kaum damit zu rechnen, daß die heute und besonders in der Stadt so zahlreichen Berührungsmöglichkeiten mit einer relativ CO-reichen Atmosphäre immer im einzelnen eruierbar waren, ohne daß die Untersucher besonders nachlässig gewesen wären.

Um noch einmal ein alltägliches Beispiel zu bringen, wie leicht sich in derartige Untersuchungsmethoden Fehler einschleichen, sei angenommen, daß in einem Wartezimmer von 56 m^3 Rauminhalt 4 Zigarren rauchende Männer sitzen. Sie können nach ca. 15 Minuten bereits eine CO-Raumkonzentration von 0.001 Vol.% erzeugt haben. Daraus kann ein nichtrauchender Wartender sich schon bald mit rund 0.3 Vol.% Blut-CO versorgen.. Loeper aber gibt keinerlei Raumluftanalysen an, weder für Kranken- oder Wartezimmer, noch für Laboratorien, und nach alledem kann man kaum ohne Vorbehalt aus den Arbeiten Loepers Hinweise auf eine endogene CO-Bildung entlehnen. Denn nach Anlage, Durchführung und Methode scheinen die mitgeteilten Ergebnisse im Bereich des Zufälligen zu bleiben.

Gegen solche Bedenken führen Loeper und seine Anhänger folgendes an:

1) Der Gedanke, daß CO wie in Verbrennungsmaschinen auch in corpore durch ungenügende Oxydierung gebildet werden könne, sei theoretisch nicht absurd. Auf dieses Argument soll hier nicht weiter eingegangen werden. Selbst wenn man es auf Grund unserer heutigen Vorstellungen über den intermediären Stoffwechsel ablehnt, wird man die noch zu erörternden Untersuchungen und Ausführungen von Sjöstrand nicht übergehen dürfen, die tatsächlich den Nachweis einer endogenen Kohlenoxydbildung erbringen.

2) Während die meisten Biologen bisher eine endogene Bildung von CO ablehnen, haben Londgon und Guély, zitiert nach Loeper (28), gezeigt, daß die Blüte einer Riesenalge der Pazifikküste, Merocystis Backeano, 4 Vol. % freies CO enthalte, das durch Stoffwechselvorgänge erzeugt wurde. Auch Petry (49) erwähnt in seiner Arbeit, daß in einer Alge CO gefunden wurde, und nennt Konzentrationen bis 12 %.

3) Die Mehrzahl gesunder Menschen ohne exogenen CO-Einfluß zeigt niedrigere, d.h. normale CO-Werte im Blute. Sehen wir, was eine Reihe von Autoren für normal hält:

Autor	Methode	CO-Normalwert in Vol.%
Nicloux (1924) (17)	Nicloux.....	etwa 0.1
Loeper (1949) (21)	Nicloux.....	bis 0.2
Duvoir u. Truffert (1944) (1)	Nicloux (mit Abänderung)	bis 0.47
Kohn-Abrest (1947) (25)	Nicloux (mit Abänderung)	bis 0.5
Barthe u. Paris (?) (zitiert nach Loeper) ..	? mindestens	bis 0.8
Schmidt (1940) (6)	?	etwa 0.1
Gettler u. Mattice (1933) (5)	?	etwa 0.24

Duvoir und Truffert (1) geben ihren Wert auf Grund von CO-Blutbestimmungen bei 194 Menschen, die als normal bezeichnet werden oder bei denen (Einzelfälle) eine chronische CO-Einwirkung mit subtoxischen, prolongierten Dosen vermutet wurde. Bei Messungen von weniger als 0.2 bis über 2.0 Vol.% ergibt sich dabei ein Durchschnitt von 0.478 Vol.% CO.

4) Es wird betont, daß bei verschiedenen Individuen die sich unter gleichen Bedingungen in derselben CO-Konzentration einer Atmosphäre eine gleiche Zeiteinheit lang aufhielten, dieselben CO-Volumina im Blut gefunden werden müßten. Dies aber sei nicht der Fall. (1).

Dagegen muß eingewendet werden, daß einmal die Hb-Menge, an die sich das CO ja bindet, von Mensch zu Mensch variiert und weiter, daß auch die physiologischen Gegebenheiten in den Atemwegen und die Permeabilitätsverhältnisse in den Alveolen von Mensch zu Mensch verschieden sein können (7). Auch dieses Argument ist daher nicht unbedingt stichhaltig.

Inwieweit ein von Barkan (30) beschriebenes Pseudo-Hb, das bei der Umwandlung des Blutfarbstoffes zu den Gallenpigmenten anfallen und zu dem das CO eine noch größere Affinität besitzen soll als zum Hb, für eine Vermehrung des CO-Volumens im Blute verantwortlich sein könnte, soll erst später besprochen werden. Hier sei

dazu nur erwähnt, daß ein solcher möglicher Anteil mit der Methode Nicloux sicher nicht zu erfassen ist.

Wir müssen uns darauf beschränken, die von Loeper mitgeteilten Untersuchungen in Form einer Übersicht zu geben, um dann im Zusammenhang damit noch Einzelheiten zu besprechen.

Loeper untersuchte zunächst wahllos, später besonders nach 2 Gesichtspunkten (24) :

a) In Analogie zur Symptomatik einer chronischen, exogenen CO-Vergiftung untersuchte er Menschen, die vor allem über funktionelle Beschwerden klagten wie Kopfschmerzen, Nervosität, Schwächegefühl, Neigung zu Muskel- und Gefäßkrämpfen, vegetative Übererregbarkeit und ähnliche Beschwerden und führte, wenn er bei solchen Kranken einen erhöhten Blut-CO-Gehalt fand, diese Erscheinungen auf eine erhöhte endogene Produktion zurück, da nach seiner Annahme eine exogene Ursache auszuschließen war. (16, S.448/49). Damit im Zusammenhang sprach er dann von einem "syndrome morbide", einem Krankheitssyndron, das auf eine solche endogene chronische CO-Vergiftung i.S. einer Autointoxikation zurückgehen sollte.

b) Entsprechend seinen Vorstellungen über die möglichen Ursachen einer endogenen CO-Bildung suchte er CO im Blut von Kranken, bei denen vor allem eine Kohlenhydratstoffwechselstörung, oder bei denen auf Grund einer pulmonalen oder kardialen Zyanose eine Sauerstoffverarmung des Blutes bestand. Unter Benutzung eines bereits von Lépine formulierten Vergleiches sagt er immer wieder: "Der Mensch gleicht etwa einem Kohlenherd, in welchem bei schlechtem Zug CO gebildet wird"; er schließt analog, daß kohlenstoffreiche Nahrungsstoffe, also besonders die Kohlenhydrate, bei Sauerstoffmangel unvollkommen oxydiert würden und damit CO anfallen könnte (32). Unter Berufung auf Versuche von Nicloux, Lépine und Boulud sowie Rathéry, Gley, Franc u.Gourrat, die in vitro aus Zuckern, aus Weinsäure, Milchsäure und Oxalsäure CO gewinnen konnten, sieht Loeper eine solche Möglichkeit im Kohlenhydratstoffwechsel des Menschen.

Als Stütze einer solchen Auffassung führt er Befunde an, die er bei zwei Ertrunkenen erheben konnte, und meint, daß diese beiden Fälle den Wert eines Experimentes hätten:

1) 40-jähriger Mann (21) war etwa vor einer halben Stunde in der Seine ertrunken. Blut-CO-Bestimmung sofort nach Klinikaufnahme ..... 1.7 u. 2.1 Vol.%
Nach erfolgreicher Wiederbelebung
am nächsten Morgen ..... 0.4 Vol.%

2) 30-jähriger Mann (24) war in der Marne untergegangen. Blut-CO bei Klinikaufnahme. 2.6 Vol.%
Nach erfolgreicher Wiederbelebung
am nächsten Morgen ..... 0.3 Vol.%

Loepers Kommentar lautet: Infolge der Unterbindung der Sauerstoffatmung durch die Submersion sei es zu einer Einschränkung der Oxydationsvorgänge, besonders im Kohlenhydratstoffwechsel gekommen. Das erhöhte CO-Volumen sei daher auf eine endogene Bildung zurückzuführen.

Es findet sich jedoch kein Wort darüber, in welcher Atmosphäre sich die beiden Männer aufgehalten haben, ehe sie ins Wasser gelangten, kein Wort darüber, ob sie Raucher waren oder nicht, kein Wort vor allem aber, in welcher Weise die Wiederbelebung vorgenommen wurde. Vermutlich wird dies auch in Frankreich wohl unter Zuhilfenahme einer Sauerstoffatmung erfolgen, wodurch aber CO ziemlich rasch abgeatmet werden kann. Als Beweis für eine CO-Bildung im Kohlenhydratabbau kann ein solches Experiment nicht dienen.

Aus der Gruppe der Stoffwechselkrankheiten gibt Loeper die Befunde von 3 Diabetikern, die nicht unterernährt und noch nicht eingestellt waren (28) :

Alter	Harnzucker i.g.	Blutzucker mg%	Blut-CO Vol.%
66 J.	sehr reichlich	175	0.532
69 J.	45	268	0.93
64 J.	43.16	288	1.32

In einer späteren, 1949 erschienenen Arbeit zur Demonstration der parallelen Bewegung von Blutzucker und Blut-CO für einen und denselben Diabetiker folgende Werte (21) :

Blutzucker mg%	Blut-CO Vol.%
195	0.53
248	0.93
288	1.32

Es fällt auf, daß die hier angegebenen Blut-Co-Volumina für einen und denselben Diabetiker genau die gleichen sind wie in der obigen Tabelle die CO-Werte für drei verschiedene Individuen. Lediglich zwei Blutzukkerwerte sind etwas verschieden. Handelt es sich hier um einen Irrtum, einen Zufall, einen Druckfehler?

Den Einfluß der Nahrung auf die CO-Bildung behandelnd und die Frage einer möglichen diätetischen Beeinflussung erörternd, gibt Loeper für einen (!) Fall folgendes an (21) :

Bei Ernährung mit 500 g KH. 2.2 Vol.% Blut-CO
Bei Ernährung mit 150 g KH. 0.6 " " "
Auch für diesen Fall werden keine näheren sonstigen Versuchsbedingungen angegeben.

Es fällt sehr schwer, solche Angaben als Beweis einer endogenen CO-Bildung hinzunehmen, zumal Loeper selber öfters sagt, wie inkonstant überhaupt solche Befunde sind.

Aus einer weiteren Gruppe von Krankheiten, den pulmonalen und cardialen Zyanosen, bringt Loeper ebenfalls eine Reihe von Beispielen (32) .

Diagnose	Blut-CO Vol.%
Dyspnoe (ohne nähere Charakterisierung).....	3.3
Starke Zyanose (wahrscheinlich Arteriitis pulmonalis) RR 100/60. Ery. 6.92	0.72
Arrhythmie, Zyanose	0.26
Arrhythmie bei Tuberkulose	0.8
Mitralfehler, Chorea	1.48

Diagnose	Blut-CO Vol.%
Endokarditis rheum.	1.0
Schlaganfall mit Beteiligung des Atemzentrums.	0.8
Asthma bronch.	0.532
Kropf	0.93
Chron. Bronchitis	0.27
Pulmonalsklerose	0.25
Asphyxie bei einem Buckligen	1.7
Asthma mit Cyanose	2.36
Pulmonalsklerose mit Mitralinsuffizienz	2.66

Aus der Reihe der Avitaminosen wird ein Fall von Pellagra zitiert (24), die vor allem durch Fleisch - karenz entstanden sei. Im Verlauf der Heilung unter Behandlung mit dem Pellagra-Faktor wurden nacheinander

folgende Werte Blut-CO gemessen	1.5	Vol.%
etwas später (ohne genaue Zeitangabe)	0.9	"
schließlich (ohne Zeitangabe)	0.6	"

Auch für diesen Fall nimmt Loeper eine KH-Stoffwechselstörung in Anspruch, wie sie für B-Avitaminosen allgemein angenommen wird.

Angeschlossen sei ein Fall von Pankreaskarzinom, mit dem Loeper wahrscheinlich auch in erster Linie auf eine Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung hinweisen will, und ein Fall von Schlafmittelvergiftung (28)

Pancreaskarzinom	1.8	Vol.%
Schlafmittelvergiftung bei 29 j. Frau mit 6.0 Veronal	1.2	"
(Ein Wert für den Zustand nach Behandlung ist nicht angegeben).		

Zur Schlafmittelvergiftung kommentiert Loeper, daß die Erhöhung des Blut-CO-Gehaltes möglicherweise eine Folge des Barbiturat-Abbaues sei, hält es aber für wahrscheinlicher, daß durch das Veronal eine Störung der Atmung und des Stoffwechsels hervorgerufen und dadurch in vermehrtem Umfange CO-Bildung erfolgen würde.

Da die Leber eine zentrale Rolle in allen Stoffwechselprozessen einnimmt, hat Loeper auch nach dieser Richtung hin Untersuchungen gemacht (24) :

Leberzirrhose (cirrhose alcoolique) ... 0.7 Vol.% CO
Leberzirrhose " " ... 1.0 " "

Wenn aber die Leber etwa durch ein Karzinom weitgehend zerstört sei, fände man keine Vermehrung des Blut-CO. Also, so schließt Loeper, spiele die Leber eine gewisse Rolle für die Bildung des CO und zwar durch ihren bedeutenden Reichtum an Kohlenhydraten (Glykogen) (24).

Von den endokrinen Erkrankungen mit Rückwirkung auf den Stoffwechsel, glaubt er für die Basedow'sche Krankheit eine gewisse CO-Erhöhung annehmen zu müssen. Auch beim M.Addison und der Simmond'schen Kachexie habe er manchmal etwas erhöhte Werte gefunden.

Der Vollständigkeit halber seien auch die Ergebnisse von Vignes und Truffert (33) mitgeteilt, die diese auf Anregung Loepers bei Untersuchungen von Schwangeren, Gebärenden, Wöchnerinnen und Neugeborenen erzielten. Für 12 gesunde Frauen, die vom 6. Schwangerschaftsmonat an, ferner sofort nach dem Partus und bis zum 16. Tag des Wochenbettes untersucht wurden, ergaben sich folgende Mittelwerte:

Für die Schwangerschaft ab mens VI ... 0.23 Vol.% CO
Für die Niederkunft ..... 0.30 " "
Für das Wochenbett ..... 0.26 " "
Für alle Frauen im ganzen gesehen .... 0.25 " "

Über die zur Bestimmung angewandte Methode ist nichts gesagt. Die Untersuchung dürfte jedoch nach der Methode Nicloux in der von Duvoir und Truffert vorgenommenen Abänderung (1) erfolgt sein.

Bei einer von zwei Eklampsie-Kranken fanden sich erhöhte Werte von 0.52 bis 0.68 in einem gewissen Zusammenhang mit den Anfällen. Ob und wie die Anfälle behandelt wurden, ist nicht gesagt.

Zu den äußeren Untersuchungsbedingungen heißt es, daß nur solche Frauen gewertet wurden, die 'selon toute vraisemblence, n'étaient pas sous le coup d'une intoxication exogène', d.h. also, die aller Wahrscheinlichkeit nach unter keinem exogenen CO-Einfluß standen.

Die relativ gleichmäßigen Zahlen dieser gesunden Frauen dürften ebenso wie die auffallend niedrigen Werte allein schon durch die Tatsache erklärt werden, daß diese Frauen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht rauchten. Schließlich darf nicht vergessen werden, daß die Frau im Durchschnitt weniger Hb hat als der Mann (ca.14.0g/100 ccm Blut). Wenn die Autoren aus der nur leichten Erhöhung (Loeper hält alles über 0.2 für pathologisch) trotzdem auf eine in der Schwangerschaft angenommene Stoffwechselstörung hinweisen, so scheinen nur die relativ hohen Werte von 0.52 und 0.68 bei der einen Eklampsie-Kranken sie dazu bewogen zu haben. Sie verweisen auf Untersuchungen von Doneddu und Caso und Santamaria (47), die einen Einfluß der Schwangerschaft auf die Höhe des Oxalsäurespiegels im Blute fanden. Für die Eklampsie erinnern sie an die Bedeutung, die auch Störungen des Zuckerstoffwechsels bei dieser Krankheit haben sollen.

In einer zweiten Studie untersuchten Vignes und Truffert (33) den CO-Blutgehalt im mütterlichen Blut und im Blut der Nabelschnur sofort nach erfolgtem Partus gleichzeitig. Für 11 gesunde Frauen, bei denen wiederum exogene Einflüsse weitgehend ausgeschaltet worden waren, ergaben sich folgende Mittelwerte:

Blut der Mutter ..... 0.27 Vol.%
Blut der Nabelschnur ..... 0.39 "

Irgendwelche Beziehungen zur Schwangerschaftsdauer und zur Wehenarbeit oder andererseits zur Körpergröße oder zum Körpergewicht oder der Erythrozytenzahl des Föten konnten sie nicht finden.

Interessant sind auch hier wieder die relativ niedrigen Werte bei den Müttern. Die höheren Werte der Föten erklären die Verfasser teils aus der Möglichkeit einer im

fötalen Kreislauf noch nachwirkenden (nachhinkenden), vorher bestandenen höheren CO-Konzentration im mütterlichen Blute, teils verweisen sie auch hier wieder auf eine mögliche endogene Bildung. Dem muß man hinzufügen, daß die Hb-Konzentration des Neugeborenen-Blutes wegen der im fötalen Kreislauf herrschenden niedrigeren Sauerstoffspannung einhergehend mit einer kompensatorischen Polyzythämie meßbar größer ist. Damit aber müßte auch das CO-Bindungsvermögen vergrößert sein, sodaß eine gegenüber dem mütterlichen Organismus höhere CO-Konzentration des kindlichen Blutes nicht mehr auffällig wäre.

Nun hat Loeper noch eine zweite große Gruppe von Kranken untersucht, die er nach den vorwiegend funktionellen Symptomen einer chronischen CO-Vergiftung aussuchte: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, pectanginöse Beschwerden, Gefäß-, und Muskelkrämpfe, allgemeine vegetative Übererregbarkeit, Unlust und Schwächegefühl, Konzentrationsunfähigkeit, Atembeschwerden und leichte Ermüdbarkeit. Er suchte nach solchen Erscheinungen und fand sie in Einzelfällen als Begleitbeschwerden bei Apoplektikern, Hypertonikern, bei Angina pectoris und anderen arteriellen Spasmen, bei Epileptikern, bei Anämiekranken, besonders aber auch bei Polyzythämien. Folgende Ergebnisse werden mitgeteilt:

Beobachtg.	Diagnose	Zahl der Ery	Blut-CO in Vol.%
Dup-	Perniciosa	3.3	0.013
Pri-	Perniciosa	1.88	0.13
Gon-	Blutbildungs-anämie	1.08	0.4
Hu-	Hypochr. Anämie	2.5	1.3
Lud-	Ausgedehntes Leberkarzinom	3.5	0.13
Lef-	Magenkrebs	3.5	0.532
Ehm-	Magenkrebs	3.88	0.8
Emp-	Magenkrebs	1.67	1.72
Bra-	Magenkrebs	1.5	1.8
Fou-	Nierenkrebs	3.5	0.64

Zu diesen Anämien sagt Loeper (28), daß er keine genaue Beziehung zwischen dem Grad der Anämie und dem Grad des CO-Gehaltes feststellen konnte. Er verweist auf die alten Arbeiten Lépine und Boulud's, die ebenfalls schon im Blute von Anämikern erheblichere Spuren CO finden konnten, und auf ihr Experiment an 10 anämischen Hunden, bei denen die zur Reduktion des Hb erforderliche Zeitdauer zwei bis dreimal größer war als die bei normalem Blut erforderliche.

Weitere Befunde (24) :

Arterieller Spasmus am li. Bein	1.65
Hemiparese re., Kopfschmerzen	3.2
nach Abklingen der acuten Erscheinungen	0.6
Facialisparese li., mäßiger Hypertonus	0.6
Labiler Hypertonus, Hemiparese re.	2.0
etwas später	3.0
schließlich	1.0
Angina pectoris	0.7
später	0.2

Obwohl Loeper in zahlreichen ähnlichen Fällen vollkommen normale Verhältnisse feststellte, betont er, daß in den Fällen, in denen sie abnorm seien, eben das CO zur Erklärung der Beschwerden und einzelner Symptome herangezogen werden müßte. Und an einer Stelle sagt er (16): "Das in situ gebildete CO erscheint bei gewissen Krankheiten als Vermittler zwischen dem Krankheitsprozeß und den beobachteten Symptomen. Und es ist seine chemische Spezifität, die diese Symptome hervorruft."

Als Abschluß des Berichtes über die Loeperschen Arbeiten sollen noch die Polyzythämien Erwähnung finden, die Loeper (16) unter dem Gesichtspunkt einer endogenen CO-Bildung untersuchte, und von denen er fünf eigene Beobachtungen mitteilt.

Erythrämie	5.7	Millionen Ery	0.73	Vol.%
"	5.4	"	0.53	"
"	5.4	"	1.7	
"	5.2	"	0.66	"
"	?	"	1.9	"

auf zwei weitere Fälle von Guillain und Mouquet (24)

mit 1.7- und 2.0 Vol.% CO wird hingewiesen. Außerdem erwähnt Loeper (34), daß er bei späteren Untersuchungen seiner Fälle bis zu 3.6 Vol.% CO im Blute gefunden habe (34).

Genaue Angaben über Geschlecht und Alter der Beobachtungen finden sich ebensowenig wie Angaben über Hämoglobinbestimmungen.

Welchen Einfluß die Hämoglobinmenge auf das CO-Volumen des Blutes hat, mag aus folgendem Beispiel entnommen werden: Bei einer CO-Konzentration von 0.001 Vol.% in der Aveolarluft und 100% Hb können nach der weiter oben angegebenen Formel rund 0.3 Vol.% CO im Blute gefunden werden, wenn man es aus seiner Bindung an das Hb freimacht. Nehmen wir nun an, daß bei einem Polyzythämiker 130% Hb gefunden werden, es besteht ja keine exakte Relation zwischen Hb-Menge und Erythrozytenzahl, so können bei diesem Individuum bei gleicher CO-Spannung in der Aveolarluft bis zu 0.39 Vol.% CO vom Blute gebunden werden. Wegen dieser engen Beziehung zwischen CO und Hb wäre es daher für genaue Bestimmungen richtiger, von COHb Prozenten zu sprechen und die Hb-Werte am besten in Gramm-Prozenten mitanzugeben. Aus dem gleichen Grunde wäre es auch wichtig, das Geschlecht der Untersuchten zu wissen.

Bei einem seiner Polyglobulie-Kranken hat Loeper (34) unter der kriegsbedingten, überwiegenden Kohlenhydrat-Ernährung ein Ansteigen des Blut-CO-Gehaltes bis auf 3.6 Vol.% ermittelt (1940/41). Nachdem er diesen Kranken dann mit kleinen Dosen Insulin behandelt habe, sei das Blut-CO auf 1.7 Vol.% zurückgegangen. Dies war für Loeper ein weiterer Beweis seiner Theorie, daß eine endogene CO-Bildung in Zusammenhang mit einer KH-Stoffwechselstörung zu bringen sei. In einem Therapievorschlag zu seinem Syndrom "Endogene chronische CO-Vergiftung" empfahl er demzufolge auch kleine Insulindosen von 5 bis 10 E., hält aber in einer späteren Veröffentlichung (24) das Nicobion für vorteilhafter.

Wegen der Häufung funktioneller Beschwerden, die gerade bei der Polyglobulie in ihrer Vielfalt an die Befunde

bei chronisch exogen, meist berufsbedingten CO-Vergiftungen erinnern, glaubt Loeper (34 u. 24), daß das von Vaquez beschriebene Krankheitsbild bei einem Teil der Erkrankten durch eine essentielle endogene CO-Produktion hervorgerufen würde.

Lévy und Apfelbach (zitiert nach Loeper) haben experimentell feststellen können, daß das CO manchmal nicht anämisierend wirke, sondern auch zu einer Polyglobulie führen könne. Der Organismus reagiere dabei auf die verminderte Sauerstoffkapazität des Blutes mit einer kompensatorischen Vermehrung der Erythrozyten, wie es bei der Höhen-Polyzythämie seit langem bekannt ist. Loeper (34) hat bei Untersuchungen von chronisch exogen CO-Vergifteten häufig Polyglobulien mit bis zu 10 Millionen Erythrozyten gefunden. Er befindet sich hier in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren (vgl. z.B. Baader, Heilmeyer u.Brieger 50, 51, 52). In einer Arbeit von Duvoir und Truffert (1) wird auf Untersuchungen Humperdincks verwiesen (35), der bei 13 von 21 Fällen in der Folge einer akuten CO-Vergiftung nicht eine Anämie, sondern eine Polyglobulie gefunden habe, für deren Erklärung er eine Schädigung zentralnervöser Zentren annimmt.

Außerdem fanden Duvoir und Truffert (1) experimentell, daß ein Kaninchen, das in einer Atmosphäre von 0.0001% CO-Konzentration längere Zeit lebte, den durch CO blockierten Teil des Hb durch eine entsprechende Vermehrung der Erythrozytenzahl kompensierte. Sie berichten ferner, daß ein Kaninchen,das 2 Stunden täglich in einer Atmosphäre von bis 0.2 Vol.% CO lebte, zunächst mit einer Polyglobulie und erst später mit der üblichen Anämie reagierte. Sie folgern daraus, daß das CO anfänglich das hämatopoetische System stimuliere und unter Emission jugendlicher Zellen zunächst zu einer Polyglobulie führe. Loeper glaubt auf Grund dieser Feststellungen, daß ein Teil der Polyglobulie-Kranken, nämlich der, bei dem sich ohne äußere Ursache eine Vermehrung des Blut-CO findet, chronisch endogen-vergiftet sei und mit einer kompensatorischen Polyglobulie reagiere. Entsprechend seinen Untersuchungen seien bei

ihnen bis rund 10 % des Hb mit CO blockiert. Das vermehrte CO aber sei imstande, einen Großteil der funktionellen Beschwerden auf Grund seiner chemisch-pharmakologischen Eigenschaften hervorzurufen und zu erklären. Zu der Wirkung des CO sagt Loeper in diesem Zusammenhang (16): "Eine Menge von 5 bis 8% COHb kann gewiß als unerheblich angesehen werden, aber sie ist nicht inoffensiv!"

Atemstörungen, Herzrhythmusstörungen, Kopfschmerzen, Krampfneigung, Störungen des Blutbildes, vegetative Übererregbarkeit, anginöse Beschwerden, Mattigkeit und Konzentrationsunfähigkeit oder ähnliche, vor allem funktionelle Beschwerden, könnten also wie bei einer chronischen exogenen CO-Wirkung auch auf Grund einer stoffwechselbedingten endogenen CO-Produktion entstehen, und die essentielle, endogene CO-Vermehrung im Blute trete als Stoffwechselstörung an die Seite des Diabetes und der übrigen Erkrankungen des Stoffwechsels.

Das in diesen französischen Arbeiten über die Wirkung kleiner CO-Dosen Gesagte ist sicher interessant und wert beachtet zu werden. Im Hinblick auf Anlage, Breite, Präzision der Durchführung und Methode müssen jedoch so viele Vorbehalte gemacht werden, daß die mitgeteil - ten Untersuchungen nicht imstande sind, von der Existenz einer endogenen CO-Bildung zu überzeugen. Vielleicht sollte man das heute so häufig gewordene Bild der vegetativen Dystonie oder Neurose im Zusammenhang mit der zunehmenden Exposition für kleinere CO-Konzentrationen und der allgemeinen Verbreitung des Rauchens, d.h. nach einer exogenen Ursache erforschen.

Seit Ende des 2. Weltkrieges ist T.Sjöstrand in Stockholm dem gleichen Problem nachgegangen. Er hat bei Alveolarluftbestimmungen ständig kleine Konzentratio - nen von CO gefunden, selbst wenn die Versuchspersonen nicht korrespondierenden CO-Konzentrationen der Außenluft ausgesetzt waren, und sogar vermehrte Mengen, wenn man sie reinen Sauerstoff atmen ließ und schließlich

abnorme Konzentrationen bei einer Reihe von Krankheitszuständen (27). Obwohl Sjöstrand in einer Arbeit auf die französischen Veröffentlichungen Bezug nimmt (36), ist nicht zu ersehen, ob diese Anlaß zu einer Nachuntersuchung wurden, oder ob Sjöstrand auf einem anderen Wege selbständig auf dieses Problem kam.

Auch Loeper berichtet schon über CO-Bestimmungen in der Alveolarluft (24 u.37). Selbst beim normalen Menschen, sagt er, befänden sich unter 3 Vol.% Restgasen der Alveolarluft einige Zehntel Vol.% CO und bei pathologischen Zuständen noch mehr. Bei einem Diabetiker und bei einem Polyglobulie-Kranken habe eine Bestimmung der abgeatmeten Gase 1 bis 1.3 Vol.% CO in den Restgasen ergeben.

Wertet man seine Daten aus, so ergeben sich folgende Verhältnisse: 0.1 Vol.% CO in dem 3% des ursprünglichen Volumens betragenden Restgas ergäbe umgerechnet auf die Alveolarluft 0.003 Vol.%, was einem Partialdruck von rund 0.023 mm Hg entspräche. Diesem Partialdruck entsprechend könnten sich nach der von Bock angegebenen Formel rund 4.9 % COHb bilden, aus denen sich - bezogen auf das Blutvolumen - wiederum rund 1.0 Vol.% CO freimachen ließen. Nach diesen Loeperschen Bestimmungen wäre das also für normale Individuen zutreffend. Für solche hat er aber aufgrund seiner Blutgasanalysen nur bis 0.2 Vol.% CO als normal angenommen.

Wenn er weiter angibt, daß die Alveolarluftbestimmung bei einem Diabetiker und einem Polyzythämiker 1% des Restgases für CO ergeben hätte, so wäre dies für die Alveolarluft 0.03 Vol.%; das ergäbe aber im Blut bereits mehr als 30 % COHb oder mindestens 6.0 Vol.% CO. Die höchste von Loeper angegebene Messung bei seinen endogen CO produzierenden Individuen überschreitet aber nicht 4.0 Vol.% CO. Es ergibt sich damit keine befriedigende Übereinstimmung zwischen seinen Blutgasanalysen und den Alveolarluftbestimmungen. Es muß daher die von Loeper angewandte Methode als wenig geeignet für derartige Bestimmungen angesehen und seine Schlußfolgerung bezüglich einer endogenen CO-Bildung nochmals als nicht eindeutig bezeichnet werden.

Um nun bei Untersuchung der gleichen Frage von vornherein einen möglichst großen Sicherheitsfaktor zu haben, verband Sjöstrand jeweils Alveolarluftbestimmung und Blutgasanalyse und benutzte zur weiteren Erhöhung der Sicherheit für beide Vorgänge gleichzeitig mehrere verschiedene Methoden (27, 36, 39) :

1) Bestimmung mit einem von Lindelöv und Sjöstrand angegebenen CO-Meter, mit dem noch Millionstel Vol.% erfaßt werden können. Sein Prinzip beruht auf der Oxydierung des CO durch ein Metalloxyd-Gemisch (Hopcalite) bei Raumtemperatur und der Erfassung der dabei freiwerdenden Wärme mit einem Differential-Thermometer.

2) Anwendung der gleichen Methode, aber dann nicht Bestimmung des Wärme-Effektes, sondern Erfassung der gebildeten CO_2 durch Absorption an Bariumhydroxyd.

3) Reduktion des CO mit Jod-Pentoxyd und titrimetrische Erfassung des freien Jod mit Natrium-Thiosulfat, eine von Eisemann angegebene Methode.

Zur Klärung der Frage nun, ob das in der Alveolarluft nachgewiesene CO exogenen oder endogenen Ursprungs sei (27), wurde bei Versuchspersonen, die Nichtraucher waren und die keinem exogenen außergewöhnlichen CO - Einfluß unterstanden, zunächst bei gewöhnlicher Atmung in der Laboratoriumsluft und dann nach fünfstündiger Atmung durch eine Gasmaske, die das CO vollständig absorbiert, CO-Bestimmungen in der Alveolarluft gemacht. Diese beiden Verfahren ergaben, daß die CO-Konzentration in der Alveolarluft, jeweils mit allen drei Methoden bestimmt, konstant im Durchschnitt um ein Geringes oberhalb der herrschenden CO-Konzentration in der Außenluft (Laborluft), lagen. Das CO-Meter von Lindelöv-Sjöstrand läßt sich so einstellen, daß sein Nullpunkt der herrschenden CO-Raum-Konzentration entspricht (36). Durch Sammlung der während 2½ Stunden expirierten Luft und Bestimmung der CO-Konzentration konnte bei drei Versuchspersonen auf diese Weise ein Zuwachs an Kohlenoxyd von 0.5 bis 1.0 cm^3 pro Stunde ermittelt werden (27 u. 36). Um noch genauere Werte zu ermitteln, ließ man die Versuchsperson neben gewöhnlicher Luft, auch

auch CO_2-freie Luft und 100 % Sauerstoff atmen. Dabei wurden die in der folgenden Tabelle angegebenen Werte bei gesunden, nichtrauchenden Versuchspersonen erzielt:

Versuchsperson	CO-Vol.% der Expir.-Luft (gew.Luft)	In der Luft von 10 tiefen Atemzügen (od.2 Min.) mit CO_2 Absorpt.	Bei Atmung von 100 % Sauerstoff	10 tiefe Atemzüge bei 100 % O_2 (od. 2 Min.)	In der Luft von 6 Min. bei 100% O_2-Atmung
K-l	0.00017	0.00025	0.00045	0.00103	0.00152
K-l	0.00013	0.00026	0.00064	0.00097	0.0018
H-d	0.00013	0.00025	0.00068	0.0009	0.0017
E-m	-	0.00033	0.00098	0.0010	0.0032

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß die bei gewöhnlicher Atmung von atmosphärischer Luft in der Größenordnung von 10^{-4} Vol.% liegenden CO-Konzentrationen bei Atmung von CO_2-freier Luft oder reinem O_2 noch ansteigen, und zwar ohne oder mit nur unwesentlicher Änderung der COHb-Konzentration (27). Diese Tatsache, die also einen exogenen Einfluß weitgehend ausschaltet, der meßbare Zuwachs abgeatmeter CO in der Zeiteinheit, sowie die erstaunlich gute Übereinstimmung der erzielten Werte bei Anwendung von 3 verschiedenen Bestimmungsmethoden (Luft von 6 Min. O_2-Atmung beispielsweise von 4 Versuchspersonen ergab die Mittelwerte von 0.0018, 0.0020, 0.0018 bei O_2-Atmung) stellen für Sjöstrand sicher, daß eine endogene CO-Produktion existiert, zumal auch bei der Analyse der Blutgase die Werte übereinstimmten.

Zu Vergleichszwecken wurde nämlich, eine weitere Sicherung der Ergebnisse, gleichzeitig eine Blutgasanalyse vorgenommen, und alle Ergebnisse wurden in COHb-Konzentrationen umgerechnet. Bei Untersuchungen an 12 Versuchspersonen, an denen je zwei Alveolarluftbestimmungen und je zwei Blutgasanalysen vorgenommen wurden, wobei jede Methode verschieden war, ergaben sich folgende Durchschnittswerte:

1) COHb-Konz.i.Proz.errechnet aus der alveolären CO-Konzentration bei O_2-Atmung nach folgender Gleichung:

$$\frac{COHb}{O_2Hb} = \frac{M \times P_{CO}}{P_{O_2}}$$

Dabei ist P_{CO} u. P_{O_2} der jeweils ermittelte Partialdruck in den Alveolen für CO u. O_2, M ist eine Konstante und beträgt 210, O_2Hb ist angenähert mit 100 eingesetzt.

2) COHb-Konz. errechnet aus der alveolären CO-Konzentration bei Atmung von Luft, nach der Gleichung in 1).

3) COHb-Konzentration aus der CO-Konzentration des Blutes nach einer Methode von Sjösteen und Sjöstrand.

4) COHb-Konz. aus der CO-Konz. im Blute nach einer Methode von Roughton und Horvath.

Zu 1) ..... 0.55% COHb
Zu 2) ..... 0.49% "
Zu 3) ..... 0.45% "
Zu 4) ..... 0.54% "

Aus diesen 4 Durchschnittsmessungen ergibt sich also für das gesunde Individuum eine durchschnittliche, d.h. normale und zwar endogen bedingte COHb-Konzentration des Blutes von 0.50 % bei völliger Ausschaltung jeden exogenen Einflusses. In 0.5 % COHb sind bei 100% Hb rund 0.1 Vol.% CO gebunden. Durchschnittlich 0.1 Vol.% CO werden also bei jedem Menschen aus eigener Produktion geliefert. Diesen Wert haben Nicloux (1924) und Schmidt (1940) ebenfalls als Normalwert angegeben. Schon Nicloux hatte eine endogene Bildung ins Auge gefaßt. Wie er mit seiner Methode, die bis 0.3 Vol.% Blindwertschwankung besitzt, auf einen solchen Wert gekommen ist, ist allerdings nicht ganz klar.

Wenn Loeper einen Wert bis 0.2 Vol.% für normal hält, so dürfte dies vom Gesichtspunkt Sjöstrands durchaus berechtigt sein und es würden sich diese 0.2 Vol.% folgendermaßen zusammensetzen: 0.1 Vol.% aus eigener ständiger Produktion und weitere 0.1 Vol.% CO aus exogener Quelle, etwa einer mittleren Verunreinigung der Atmosphäre mit 0.0005 Vol.% CO. Wenn Loeper also behauptet, daß für seine Fälle jeglicher exogen verur-

sachte Irrtum ausgeschlossen ist, dann muß man seine Ergebnisse dringend nachprüfen.

Die von Sjöstrand benutzten Methoden zur analytischen Erfassung des CO aus dem Blute (38) sind folgende:

a) Nach Horvath und Roughton (1942) werden die in der Blutprobe enthaltenen Gase durch Evakuation im Van Slyke-Apparat in physikalische Lösung übergeführt, nachdem das Hämoglobin durch Hydrosulfid reduziert wurde. Es wird dann Kaliumferrizyanid hinzugegeben und das dabei freiwerdende Gas wird als CO angesehen und in üblicher Weise gasmanometrisch gemessen.

Die auf COHb umgerechnete Fehlerbreite von 2 Messungen ergibt einschließlich der in der Analyse liegenden Fehlerbreite insgesamt für eine COHb-Konzentration von 0.5% 0.2%.

b) Bestimmung des CO-Volumens nach Sjösteen und Sjöstrand (1951). Bei dieser Methode wird CO durch Kaliumferrizyanid freigemacht und mit einem gemessenen Volumen Luft oder Sauerstoff gelöst und dann im Lindelöv-Sjöstrand-CO-Meter gemessen.

Diese Methode hat eine Fehlerbreite von 0.05 % umgerechnet auf eine COHb-Konzentration von 0.5 %, wobei die Fehlerbreite der Messung für das in der benutzten Verdünnungsluft befindliche CO mitinbegriffen ist.

Zur Kontrolle dafür, daß das aus dem Blute freiwerdende Gas tatsächlich nur CO ist, wurden zahlreiche nur für dieses Gas spezifische Reaktionen ausgeführt, die Shepherd angegeben hat (45). Danach bestand kein Zweifel an dem Charakter des Gases.

Als normale Durchschnittswerte für den gesunden Menschen, um das nochmals hervorzuheben, fand Sjöstrand:

CO-Konzentration in der Alveolarluft bei Atmung gewöhnlicher Luft .....0.00015 Vol.%
COHb-Konzentration 0.50%
Blut-CO-Gehalt (umgerechnet bei 100 % Hb) .....0.1 Vol.%

Bei einer Reihe von Krankheitszuständen fand nun Sjöstrand eine relativ erhebliche Zunahme der alveolären CO-Konzentration (36).

Diagnose	Zahl d. Fälle mit CO-Anstieg	Maximale CO-Konz. i.mehrfachen der Norm	Zahl d. Fälle ohne Anstieg
Hämolytische Anämie.....	3	7	0
Hämolyse nach Elektroresektion der Prostata....	2	6½	0
Nach Bluttransfusion.....	30	5½	0
Hämolyse nach Behandlg. von Varizen.....	8	4	0
Perniciosa.....	5	4	1
Venenthrombose.....	8	3	0
Nach chirurgischen Operationen.....	30	3	0
Polyzythämien.....	13	2½	?
Aplastische Anämien.....	4	2	1
Hämatome.....	5	2	0
Hämolytischer Ikterus....	1	2	0

Zusammenstellung derjenigen Krankheiten, die nach Sjöstrand (36) keinen Anstieg der alveolären CO-Konzentration zeigten:

Diagnose	Zahl der beob.Fälle
Karzinome verschiedener Lokalisation.....	20
Hypertension.....	22
Arteriosklerose.....	14
Basedow.....	5
Diabetes mellitus.....	3
Hepatitis.....	1
Cholezystitis.....	13
Ulcus ventr. od. duodeni.....	7
Colitis ulcerosa.....	3
Polyarthritis rheum.....	3
Prostatahypertrophie.....	5
Sekundäre Anämien ohne Bluttransfusionen.....	6
Emphyseme.....	2
Bronchialasthma.....	2
Myeloische Leukämien.....	2
Verschiedene chirurgische Fälle.....	15

Gerade solche Krankheiten, deren Wesensmerkmal eine ausgesprochene Hämolyse ist, oder Krankheiten mit einer hämolytischen Komponente zeigten also einen Anstieg der aveolären CO-Konzentration (siehe Tabelle S. 32). Die Höhe der in COHb% ausgedrückten Konzentration bewegt sich in Abhängigkeit von hämolytischen Vorgängen. Sjöstrand kam daher auf den Gedanken, daß zwischen dem Vorgang der Hämolyse und deren weiteren Folgezuständen im Körper und der endogenen CO-Bildung ein Zusammenhang bestehen könne. Bei einem Fall von hämolytischer Anämie (36) im Verlauf einer chronischen Nephritis mit akuter Exazerbation ermäßigte sich die COHb-Konzentration in dem Maße, als durch Bluttransfusionen eine Besserung der Anämie erzielt wurde.

Nach einer elektrochirurgisch durchgeführten Prostatektomie, wobei hämolytische Vorgänge hervorgerufen wurden, gingen nach entsprechender Zeit die anfänglich deutlich erhöhten COHb-Konzentrationen zur Norm zurück. Eine postoperativ durchgeführte Bluttransfusion zeigte eine deutliche reaktive Vermehrung der COHb-Konzentration mit Maximum 4 - 12 Std. post transfusionem. Bei 30 aus verschiedensten Gründen durchgeführten Bluttransfusion fand sich regelmäßig ein bis 5½-fach die Norm übersteigender Wert alveolarer CO-Konzentration. Zugleich ergab sich, daß bei Körpertemperatur um 38 Grad C. ebenfalls Maxima an COHb-Konzentration auftraten.

Bei einem Fall von Polyzythämie, der mit radioaktivem Phosphor behandelt wurde, normalisierte sich die COHb-Konzentration, nachdem unter der Therapie das Hämoglobin von über 150% auf unter 100% absank.

Schließlich ergaben Experimente beim Hund, dem intramuskulär hämolysiertes Blut bzw. reines Hämoglobin injiziert wurde, bei über mehrere Tage gehenden Messungen der alveolären CO-Konzentration, daß eine jede solche Injektion unmittelbar und etwa 12 Std.anhaltend von einer Erhöhung der alveolären CO-Konzentration gefolgt war. Alle diese Befunde lassen an einer endogenen CO-Bildung kaum noch zweifeln.

Um nun der Ursache der endogenen CO-Bildung weiter nachzugehen, wurden von Sjöstrand folgende in vitro-Versuche gemacht (38):

1) Frisch-Vollblut vom Menschen wurde durch 7 Stunden mit 100% Sauerstoff geschüttelt, nachdem vorher die CO-Hb-Konzentration darin bestimmt worden war. Dabei ergab sich ein kaum merklicher Abfall der COHb-Konzentration. Wurden diese Blutproben dann für 15 bis 20 Min. in ein Vakuum gebracht, entstand auch danach kein merkli - cher Abfall der COHb-Konzentrationen. Aus 8 Blutproben lassen sich folgende Mittelwerte angeben:

Bestimmung nach Methode Horvath u. Roughton:

COHb-Konz. vor Sättigung..... 0.55%
nach Sättigung mit 100% O_2..... 0.40%
Methode Sjösteen u. Sjöstrand:
COHb-Konz. vor Sättigung..... 0.55%
nach Sättigung..... 0.49%
Nach 15-20 Minuten Vakuum (beide Methoden).... 0.45%

Diese Verhältnisse legen zwei Möglichkeiten der Erklärung nahe:

a) CO ist so fest gebunden, daß eine solche Prozedur es nicht in Freiheit setzen kann, oder

b) Es findet im Blute eine CO-Bildung statt, welche ein Absinken der CO-Spannung etwa durch Steigerung der O_2-Spannung oder durch Abpumpen kompensiert. Auf Grund der beobachteten ständigen Abatmung von CO beim lebenden Individuum gibt Sjöstrand der letzten Auffassung (b) den Vorzug.

Da bei Kranken auch eine gewisse Abhängigkeit der CO-Hb-Konz. von der Temperatur konstatiert wurde (36), es handelte sich um Temp. um 38°, wurde

2) folgender Versuch gemacht: Blutproben, auch solche vom Tier wurden verwandt, nachdem Frischblutbestimmungen ergeben hatten, daß die COHb-Konz. bei Kuh, Kalb, Schwein, Pferd, Schaf und Hund der menschlichen Normal-Konzentrationen angenähert gleich sind (38), wurden auf ihren COHb-Gehalt gemessen, dann für 20-24 Std. bei 38°

bebrütet, um anschließend den COHb-Gehalt nochmals zu prüfen. Für 13 Blutproben vom Menschen ergaben sich dabei folgende Mittelwerte:

Bestimmung nach Horvath u. Roughton:
COHb% vor Bebrütung..... 0.53
nach Bebrütung..... 0.78
Methode Sjösteen und Sjöstrand:
COHb% vor Bebrütung..... 0.54
nach Bebrütung..... 0.76

Diesen Ergebnissen ist also zu entnehmen, daß durch eine entsprechende Bebrütung die COHb-Konzentration um ca. 40 bis 65% anstieg, und zwar umso ausgesprochener, je mehr das Blut hämolytisch wurde.

3) In anderen Versuchen wurde nun der Einfluß des pH auf eine CO-Bildung im Blute studiert. Durch Zugabe von HCl bzw. NaOH zu den Blutproben wurden verschiedene pH-Grade erzielt. Dann wurden die Proben 20 Stunden bei 38° bebrütet und die COHb-Konzentrationen festgestellt. Dabei zeigte sich ein Ansteigen der CO-Bildung bei Veränderung des pH sowohl nach der sauren als auch nach der alkalischen Seite. Auch die Zugabe von NaN_3 bringt eine sehr deutliche Stimulierung der CO-Bildung mit sich. Bei diesen Vorgängen wird die Spontanbildung von Met-Hb gesteigert.

4) Durch Einleiten von CO in Blutproben wurden verschiedene COHb-Ausgangskonzentrationen erzeugt. Nach Bebrütung bei 38° wurden dann die COHb-Konzentrationen erneut gemessen. Dabei ergab sich ein deutlicher Abfall der COHb-Konzentration, wenn die Anfangskonzentration mehr als 5% betrug. Wurde aber den Blutproben NaN_3 beigegeben (1:200) so ergab sich eher ein Anstieg der COHb-Konzentrationen, so daß NaN_3 die Eliminierung von CO zu verhindern scheint.

Nachdem sich aus den bisherigen Versuchen ergeben hatte, daß diejenigen Blutproben, die die höchste COHb-Konzentration hatten zugleich auch einen höheren Methämoglobingehalt besaßen, und zwar einen höheren Gehalt an spontan gebildetem Methämoglobin, war es klar, daß zwischen beiden Vorgängen eine enge Beziehung bestehe.

Es galt nun zu klären, ob die vermehrte CO-Bildung eine einfache Folge der vermehrten Methämoglobinbildung sei, oder ob sie nur in Parallele dazu verliefe, aber auf andere Ursachen zurückzuführen sei. Ein Studium der zeitlichen Beziehungen zwischen COHb-Bildung und Methämoglobinbildung in bebrüteten Blutproben zeigte, daß die CO-Bildung verzögert ist, wenn der größere Teil des Hämoglobins zu Methämoglobin umgewandelt ist. So konnte demnach die Methämoglobinbildung für sich nicht die Ursache der CO-Bildung sein.

Es galt also anderen Vorgängen im Blute nachzugehen und zwar normalen Vorgängen, bei denen als Zwischen- oder Nebenprodukt Methämoglobin auftrat. Diese betreffen die Blutmauserung und damit im Zusammenhang auch die Bildung von Abkömmlingen des Hämoglobins wie die Gallenfarbstoffe. Auf diesem Gebiete haben Autoren wie H.Fischer, Barkan (zitiert nach Lehnartz(42)), Lemberg, Legge und Lockwood (31, 40, 41, 42) gearbeitet. Ausgehend von der hier erarbeiteten Erkenntnis, daß die Bildung von Gallenfarbstoffen durch gewisse Medikamente auch künstlich nachgeahmt werden könne (43), wurden weitere in vitro-Versuche angeschlossen:

5) Blutproben wurden auf 65° erwärmt und Ascorbinsäure in verschiedenen Konzentrationen hinzugegeben. Dann wurde das Blut bei 38° zwanzig Stunden bebrütet und ein eventueller Zuwachs an COHb gegenüber der Ausgangskonzentration registriert. Durch die Erwärmung des Blutes sollte ein Katalaseeffekt ausgeschlossen werden. Es zeigte sich nun ein erheblicher Anstieg der COHb-Konzentrationen bei Zugabe kleiner Konzentrationen von Askorbinsäure.

Neben der Askorbinsäure spielt nach den Angaben der oben genannten Autoren auch das H_2O_2 bei der Bildung der Gallenfarbstoffe eine bedeutende Rolle. Tatsächlich zeigten Versuche, bei denen Askorbinsäure und Wasserstoffsuperoxyd zu Blutproben zugegeben wurden (H_2O_2 in Konzentrationen von 0.03 bis 0.3 %) nach entsprechender Bebrütung gegenüber Kontrollen ohne diese beiden Agentien ganz erhebliche Mehrproduktion an CO. Die

COHb-Konzentrationen waren bis zu 15% der Initialkonzentration vermehrt. Bei diesen Versuchen war besonders bezeichnend, daß das Blut eine grünliche Farbe annahm, sodaß es zur Bildung von Gallenfarbstoffen gekommen sein dürfte.

Nach der von Lemberg, Legge u. Lockwood aufgestellten Theorie verläuft der Abbau des Hämoglobins zu den Gallenpigmenten in Form einer gekuppelten Oxydation; dabei ist das Hb zunächst mit H_2O_2 verbunden und der größere Anteil wird zu Methämoglobin oxydiert, während der Rest in Choleglobin (Verdoglobin) umgewandelt wird. Das Methämoglobin wird dann durch Askorbinsäure zu Hämoglobin reduziert und der Zyklus kann von neuem beginnen.

Die CO-Bildung bei diesen Prozessen erklärt Sjöstrand in Anlehnung an Lemberg folgendermaßen: Der Porphyrinring des Hb wird geöffnet durch Abspaltung eines Kohlenstoffatoms in Alpha-Stellung. Dieser Abspaltung geht die Ersetzung einer Methin-Gruppe durch eine C-OH-Gruppe voraus, die dann zu CO dehydriert wird (Lemberg u. Legge 1949). Es scheint nun nach Sjöstrand theoretisch möglich, daß dieses CO direkt abgespalten wird, um sich sofort wieder mit Hb zu COHb zu verbinden.

Wenn dies zutrifft, folgert Sjöstrand, müßte eine molekulare Relatio n zwischen der Menge des gebildeten CO und der Menge des abgebauten Hb bestehen. Um diese Annahme zu erhärten, wurde folgender Versuch gemacht:

Bei einer Versuchsperson wurden mehrere Tage lang die abgeatmeten Mengen CO in Stichproben ermittelt und auf das Gesamt-Atemvolumen umgerechnet (38). Dabei ergab das pro Tag abgeatmete CO im Mittel ein Gewicht von 6.8 mg. Das Gesamthämoglobin bei der Person wurde nach der Authenrieth-Methode auf 480 g errechnet (ohne Myoglobin). Bei Annahme einer mittleren Erythrozytenlebensdauer von 120 Tagen müßte die täglich abgebaute Menge Hämoglobin ca. 4.0 g betragen. Damit ergäbe sich ein Verhältnis von 6.8 mg : 4.0 g, d.h. rund 1 : 590. Da

nun das Molekulargewichtsverhältnis zwischen CO und Hb (dieses errechnet auf jede Hämingruppe) 1 : 600 ist, scheint eine solche molekulare Relation tatsächlich zu bestehen (1 Mol CO : 1 Mol Hämin).

Als weitere Stütze dieser seiner Hypothese weist Sjöstrand darauf hin, daß die bei seinen Versuchen in vitro gebildeten Mengen CO etwa in den gleichen Größenordnungen liegen, wie sie in vivo gefunden werden.

Die Feststellung, daß besonders Krankheiten mit hämolytischen Vorgängen zu einer vermehrten CO-Abatmung zu führen scheinen, veranlaßt Sjöstrand zu dem Vorschlag, eine vermehrte CO-Konzentration in der Alveolarluft als klinischen Test zu verwenden, um unklare Anämien und fragliche hämolytische Vorgänge bei der Differential-Diagnose genauer zu erfassen (36).

Zur Methodik Sjöstrands muß festgestellt werden, daß diese durch die Heranziehung mehrerer, sich gegenseitig kontrollierender Verfahren ungleich genauer ist als die von den französischen Autoren befolgte. Sjöstrand kombiniert Alveolarluftbestimmung und Blutgasanalyse; die Übereinstimmung der dabei gefundenen Werte ist ein erheblicher Sicherheitsfaktor. Außerdem verwendet er drei verschiedene Bestimmungsmethoden zur Ermittlung der CO-Konzentrationen in der Alveolarluft. Die Methoden gestatten, noch Millionstel Volumprozente zu erfassen, sodaß kaum Zweifel in den Wert der Messungen möglich erscheinen. Der Einwand, daß andere brennbare Gase die Ergebnisse beeinträchtigen könnten, ist durch mehrere nach Shephard (45) für CO spezifische Reaktionen entkräftet. Die Ausführung von je zwei Blutgasanalysen nach verschiedenen Methoden (Horvath und Roughton und Sjösteen und Sjöstrand) stellt im Zusammenhang mit der gründlichen Berücksichtigung der Fehlerbreite einen weiteren Sicherheitsfaktor dar.

Es wird besonders betont, daß irgendwelche Verfälschungen der Ergebnisse durch exogene Einflüsse so weit als irgend möglich ausgeschaltet wurden. Laboratoriumsluft und Krankenzimmerluft wurden auf ihren CO-Gehalt untersucht (36). Da sich das von Sjöstrand und Lindelöv an-

gegebene CO-Meter so einstellen läßt, daß sein Nullpunkt der herrschenden CO-Konzentration in der Atmosphäre entspricht, dürften keine Fehler mehr ins Gewicht fallen, die außerhalb der berücksichtigten Fehlerbreite der Methodik liegen könnten.

Die Tatsache weiterhin, daß bei Atmung durch ein Filter, welches exogenes CO vollständig absorbierte, die Alveolarluftkonzentration an CO eher noch anwuchs, und andererseits die Feststellung, daß bei Abatmen von 0.5 bis 1.0 cm^3 CO pro Stunde die COHb-Konzentration sich, wie versichert wird (27), kaum oder garnicht im Blute änderte, haben doch erheblichen Überzeugungswert. Denn wenn beispielsweise 1.0 cm^3 CO in der Stunde abgeatmet wird, so müßte sich innerhalb dieser Zeit bei Annahme einer totalen Hämoglobinmenge von 800.0 g in 5 Liter Blut die COHb-Konzentration um 2.6 % ermäßigt haben, was bei den gasanalytischen Methoden, die eine Fehlerbreite von 0.2% COHb haben (Horvath und Roughton), erfaßbar wäre. Ferner wurden Raucher oder andere unter exogenem CO-Einfluß stehende Personen ausdrücklich von den Untersuchungen ausgeschlossen.

Zu den in vitro-Versuchen könnten einige Fragen gestellt werden:

1) Zur Gerinnungsverhinderung wurde den Blutproben Heparin zugesetzt oder sie wurden defibriniert. Wäre es dabei nicht möglich, daß aus dem Heparin bei Berührung mit Blut oder im Analysengang CO als Artefakt entstehen könnte?

2) Es wäre zu prüfen, ob die zur Änderung des pH benutzten Stoffe nicht aus anderen im Blute präexistenten Substanzen CO bilden können.

3) Dasselbe wäre hinsichtlich der Zusätze von H_2O_2 und Askorbinsäure zu sagen.

Diese drei Fragen könnten aber nur durch entsprechende Untersuchungen geklärt werden.

Vergleichen wir nun die Ergebnisse der französischen Autoren mit denen Sjöstrands, so müssen zunächst die

angegebenen Werte jeweils umgerechnet werden, da die Franzosen Blut-Volumenprozente CO, Sjöstrand aber Volumenprozente CO der Alveolarluftproben oder COHb-Konzentrationen angibt, in die er die alveolären CO-Konzentrationen nach einer eigenen Formel (siehe Seite 30) umrechnet oder seine Ergebnisse bei der Blutgasanalyse mitteilt.

Allen Umrechnungen liegt für diese Betrachtung, um unabhängig zu bleiben, die bereits weiter oben genannte Formel zugrunde:

$$X = \frac{P_{co} \times 100}{(P_{O_2} \times K) + P_{co}}$$

Wird für die CO-Kapazität des Blutes angenommen, daß sie mindestens ebensogroß ist wie die für O_2 (d.h. ein Molekül CO ersetzt ein Molekül O_2 in seiner Bindung an ein Molekül Hb), so entspricht einer 100%-igen Sättigung des Blutes mit CO ein CO-Volumen von 21 cm^3 pro 100 cm^3 Blut vorausgesetzt, daß das Individuum 100% Hb besitzt. Eine erhebliche Schwierigkeit des Vergleichs liegt in der Verschiedenheit der angewandten Bestimmungsmethoden.

Während Sjöstrand nun ebenso wie Loeper grundsätzlich für jedes Individuum eine endogene CO-Produktion annimmt und dabei rund 0.5 % COHb bzw. umgerechnet 0.1 Vol.% CO für normal hält, gibt Loeper 0.2 Vol.% oder umgerechnet 1.0 % COHb als normal an. Die höchste von Loeper für pathologische Zustände genannte Zahl beträgt bei einem Polyglobulie-Kranken 3.6 Vol.%, der höchste derartige von Sjöstrand angegebene Wert betrifft eine schwere hämolytische Anämie, bei der die alveoläre CO-Konzentration 7 mal höher ist als in der Norm. Dies ergäbe nun nach der oben angegebenen Formel von Bock eine COHb-Konzentration von rund 2.0%, wenn als alveoläre Norm-CO-Konzentration ein Wert von 0.00015 angenommen wird (siehe Seite 31). Hätte das fragliche Individuum 100% Hb gehabt so wären bei 2% COHb rund 0.5 Vol. % Co gebunden. Höchstwahrscheinlich aber hatte eine

solche schwere hämolytische Anämie weniger als 100% Hb; nehmen wir an, sie habe 50 % gehabt, so ergäben sich also nur 0.25 Vol.% CO ungefähr. Aus dieser Überlegung dürfte nochmals ersichtlich sein, wie wesentlich die Angabe der Hb-Konzentration ist, wenn man die CO-Gehalte in Vol.% angeben will. In den französischen Arbeiten finden sich keine Hb-Angaben; nur manchmal sind Erythrozytenzahlen angegeben.

Völlige Übereinstimmung in den Angaben bei Loeper und Sjöstrand findet sich überhaupt nicht. Für die Polyzythämie und aplastische Anämie werden von beiden erhöhte endogene CO-Werte genannt. Die Größenordnungen differieren aber stark. Für die Polyzythämie nennt Loeper einen Höchstwert von 3.6 Vol.% CO, während Sjöstrand bei einem Polyzythämiker mit ungefähr 170% Hb rund 1.1% COHb angibt (36). Dieser Polyzythämiker hatte also in 100 ccm Blut rund 27 g Hb. Davon 1.1% oder 0.29 g wären mit CO besetzt: das wären umgerechnet 0.38 Vol.% CO im Blute. Loepers Werte sind also etwa 10 mal höher als die Sjöstrands.

Entgegengesetzt sind die Angaben Loepers und Sjöstrands für Kranke mit Perniciosa, Diabetes mellitus, Emphysem und Asthma. Es handelt sich hier aber bei beiden Autoren um eine relativ kleine Anzahl beobachteter Fälle (2 Perniciosa- und 3 Diabetes-Fälle bei Loeper (28) und 5 Perniciosa- und 3 Diabetes-Fälle bei Sjöstrand (36).

Gerade jene Zustände, mit deren Befund Loeper seine Theorie einer endogenen CO-Bildung durch eine KH-Stoffwechselstörung fundieren will, finden sich also bei Sjöstrand nicht bestätigt. Die von Loeper und seinen Voruntersuchern (u.a.Lépine) geäußerten Gedanken einer CO-Entstehung aus dem KH-Stoffwechsel infolge ungenügender Oxydierung entsprechen nicht den heutigen Vorstellungen über den stufenweisen Verlauf des Kohlenhydratabbaues. Die von Loeper zitierten Unterlagen sind zudem nicht überzeugend und scheinen entweder durch Meßfehler oder durch exogene Einflüsse mitbedingt zu sein. Es müßte daher - ganz abgesehen von der Frage, ob überhaupt eine CO-Entstehung im Kohlenhydratabbau

möglich ist - eine Nachprüfung mit empfindlicheren und mit verschiedenen Methoden vorgenommen werden, wie es Sjöstrand getan hat.

Sowohl für die französischen Arbeiten als auch für die von Sjöstrand gilt noch folgendes: Gerade bei den pathologischen Fällen müßte genau die voraufgegangene Therapie angegeben werden, um nachprüfen zu können, inwieweit ein erhöhter CO-Blutspiegel auf den Abbau eines Medikamentes in corpore zurückgeführt werden könnte. Wenn aber die von Sjöstrand erhobenen Befunde sich bestätigen lassen und seine Schlüsse in Bezug auf die Herkunft des CO aus dem Blutabbau sich bewahrheiten, wäre es schon jetzt interessant, andere Krankheiten mit einer Störung des normalen Blutabbaues auf einen erhöhten CO-Gehalt des Blutes hin zu studieren. Zu nennen wären in diesem Zusammenhang die Sichelzellenanämie, die Ledereranämie, die Porphyrie; ferner der Einfluss von Hämolyse-Giften wie des Benzols, oder Methämoglobin bildender Gifte wie etwa des Phenacetins oder auch bestimmter Sulfonamide, schließlich auch ein Zustand wie das Schwarzwasserfieber im Verlauf der Malaria.

Im Zusammenhang mit der Theorie Sjöstrands über die Ursachen der normalen und vermehrten CO-Bildung wäre noch an Feststellungen Barkans zu erinnern. Dieser beschreibt ein im Verlauf des Hb-Abbaues auftretendes Pseudo-Hb, zu dem das CO eine noch größere Affinität besitze als zum Hb (30). Strumza und Binet (46) berichten nun, daß neben dem übrigen Retikulo-Endothel besonders die Milz einen relativ erheblichen CO-Gehalt besitze. Da nun die Milz im Blutabbau eine zentrale Rolle spielt, gäbe es für diesen Befund zwei Erklärungen:

a) Das in der Milz anfallende Pseudo-Hb hält das endogene oder exogene CO länger als gewöhnlich fest oder

b) infolge der Blutabbau-Vorgänge entsteht in der Milz in erheblichem Umfange CO, und aus diesem Grunde ist das Organ so erheblich mit CO angereichert.

Zu dem Befund Sjöstrands, daß besonders nach Bluttransfusionen, und zwar 4 bis 12 Std. danach (36) regelmäßig

eine Vermehrung der CO-Produktion gefunden wurde, sei noch bemerkt. Das Wesen der Wirkung einer Transfusion besteht nach heutiger Auffassung darin, daß neben der Auffüllung von O_2 tragenden Substanzen, Plasma und Zellen ein kräftiger unspezifischer Reiz auf das blutbildende Mark ausgeübt wird. Man weiß, daß die zugeführten Erythrozyten nur eine sehr kurze Lebensdauer haben, eine wesentlich kürzere als die autochthon gewachsenen Zellen, und rasch dem Abbau verfallen (positive Aldehydreaktion im Urin). Welche chemischen Körper es sind, die diesen unspezifischen Reiz auf das Mark ausüben, ist nicht genau bekannt.

Wenn nun Sjöstrand regelmäßig nach Bluttransfusionen das CO vermehrt findet, wäre daran zu denken, daß vielleicht neben anderen Körpern dieses CO eine Reizwirkung auf das blutbildende Mark ausübt. Die hohen, bei akuter CO-Vergiftung aufgenommenen CO-Mengen machen in der Regel eine Anämie. Es wurde aber weiter oben schon von einer Arbeit Humperdincks berichtet, aus der ebenso wie aus Beobachtungen anderer Autoren hervorgeht, daß nach akuter CO-Vergiftung auch Polyglobulien auftreten können (34). Noch häufiger findet sich dies für die chron. CO-Vergiftung. Lévy und Apfelbach (zitiert nach Loeper) ferner Baader, Heilmeyer und Brieger (50,51,52) sowie Duvoir und Truffert (1) haben auf Grund von Beobachtungen chronischer CO-Vergiftung beim Menschen und am Kaninchen auch eine polyzythämische CO-Wirkung im Sinne einer Kompensation oder auf Grund einer zentralen Regulationsänderung feststellen können oder eine solche wenigstens am Anfang der Wirkungsperiode gefunden, bevor die häufigere Anämisierung einsetzte. Es wäre also möglich, daß dem CO in kleinen Dosen eine stimulierende Wirkung auf das blutbildende Mark zukommt. Dies sei jedoch im vollen Bewußtsein des Spekulativen eines solchen Gedankens ausgesprochen und bedürfte einer Nachprüfung.

Den gegenwärtigen Stand der Frage einer endogenen CO-Produktion überblickend stellen wir also fest, daß die exakten Untersuchungen Sjöstrands den Nachweis erbringen, daß eine endogene CO-Bildung für den Menschen

existiert. Wenn Petry in seiner 1953 erschienenen Monographie über die chronische CO-Vergiftung (49) diesem Problem in einem gesonderten Kapitel Rechnung trägt und betont, daß sich hier ein lohnendes Forschungsgebiet zu eröffnen scheint, so muß an dieser Stelle abschließend gesagt werden: Die über dieses Thema bestehenden, z.T. schon einige Jahrzehnte zurückliegenden französischen Arbeiten können zwar für sich allein nicht von einer endogenen CO-Produktion überzeugen; die Ergebnisse Sjöstrands aber bestätigen zum mindesten, daß diesen älteren Arbeiten eine originelle Konzeption, wahrscheinlich sogar eine im Prinzip richtige Beobachtung zugrunde lag. Breiter angelegte exakte Untersuchungen, insbesondere mit der Fragestellung nach den Möglichkeiten einer pathologisch gesteigerten CO-Produktion werden aber die sich erhebenden Einzelfragen erst noch zu klären haben.

Zusammenfassung:

Es wird ein Abriß der Entwicklung des Problems der endogenen CO-Produktion gegeben und der wesentliche Inhalt der darüber bestehenden Literatur zusammengestellt.

An erster Stelle stehen Arbeiten französischer Autoren, vor allem von Loeper und seinen Mitarbeitern über die endogene CO-Bildung unter normalen und gewissen pathologischen Bedingungen; sie werden ebenso wie die ihnen zugrunde liegenden gasanalytischen Bestimmungsmethoden und die aus den erzielten Ergebnissen gezogenen Schlußfolgerungen referiert und einer kritischen Betrachtung unterzogen. Es ergibt sich, daß die von dieser Seite mitgeteilten Befunde nicht eindeutig genug sind, um eine endogene CO-Bildung als nachgewiesen anzusehen. Insbesondere fehlt es der von diesen Autoren vertretenen Auffassung, daß CO endogen aus einer Störung des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei Zuständen von Sauerstoffmangel oder auch essentiell entstehe, an Überzeugungskraft.

Andererseits beruhen die von Sjöstrand zur Frage der endogenen CO-Bildung unternommenen Untersuchungen auf verschiedenartigen genauen Bestimmungsmethoden. Dieser Autor hat beim gesunden Individuum, unter normalen, analytisch kontrollierten Lebensbedingungen unter weitestgehender Ausschaltung jeder exogenen CO-Aufnahme regelmäßig meßbare Mengen CO sowohl aus der Alveolarluft als auch aus dem Blute gewinnen können. Eine Erhöhung der anfallenden Menge CO wird von ihm bei allen Zuständen gefunden, bei denen ein vermehrter Blutabbau erfolgt. Auf Grund dieser Befunde und gestützt auf entsprechende Experimente vertritt er die Auffassung, daß CO beim Abbau des Hämoglobins zu den Gallenfarbstoffen entsteht. Diese Auffassung wird dadurch gestützt, daß zwischen abgeatmetem CO und abgebautem Blutfarbstoff beim Menschen ein äquimolekulares Mengenverhältnis besteht. Bei kritischer Wertung aller von Sjöstrand erzielten Ergebnisse scheint es nicht möglich, eine endogene CO-Bildung in Abrede zu stellen.

Ein Vergleich der Mitteilungen anderer Autoren mit denen von Sjöstrand ergibt insbesondere für den Umfang der endogenen CO-Bildung bei bestimmten pathologischen Zuständen keine oder doch keine befriedigende Übereinstimmung. Erst Nachprüfungen mit genauesten CO-Bestimmungsmethoden und unter Ausschaltung aller exogenen oder im Laufe des Analysenverfahrens vielleicht auftauchenden Quellen für Kohlenoxyd können die Frage der endogenen CO-Bildung bei pathologisch verändertem Stoffwechsel, z.B. beim Diabetes endgültig klären. Gleiches gilt für die Frage nach einer Bedeutung des endogenen Kohlenoxyds für den Verlauf der entsprechenden Erkrankungen.

Am Ende der Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Prof. Dr.Dr.W.Neumann für die Überlassung des Themas und die Anregungen im Verlauf der Arbeit herzlichst zu danken. Für die z.T. sehr schwierige Beschaffung der ausländischen Literatur danke ich besonders der Deutschen Hoffmann - La Roche - AG. in Grenzach.

Verzeichnis der benutzten Literatur.

1. D u v o i r, M. u. T r u f f e r t, L.
La détermination de l'oxycarbonémie et sa signification.Arch.mal.prof. 5,78 (1944)

2. F l o r e n t i n, D.
Sur la composition de l'air des rues de Paris.C.R.Ac.Sc.t.185,No.25,1538-1541 (1927)

3. C a m b i e r, R. u. M a r c y, F.
Sur la composition de l'air des rues de Paris.C.R.Ac.Sc.t.186,No.13,918-921 (1928)

4. J a r d i n, E.
Contribution a l'étude toxicologique de l'air. Thèse de Pharmacie, Paris 1938

5. G e t t l e r, A. O. u. M a t t i c e, M. R.
J.Amer.Med.Ass. 100,92-97 (1933)

6. S c h m i d t, O.
Kohlenoxyd im Blute von Rauchern
Reichsges.Blatt 15, 52-58 (1940)

7. R e i n, H.
Einführung in die Physologie des Menschen
7.Aufl.1943, Berlin, S. 32 f.

8. G r é h a n d, N.
Les poisons de l'air. Paris 1880

9. G r é h a n d, N.
L'oxyde de carbone.
Encyclopédie Léautré, Paris, 1900.

10. N i c l o u x, M.
C.R.Soc.Biol.126, 1526 (1898).

11. De Saint Martin, L.
C.R.Soc.Biol.126, 1036 (1898).

12. Nicloux u. Desgrez
Zitiert nach Loeper und Vignes u. Truffert.

13. Nicloux, M.
Présence du CO dans le sang du nouveau-né.
C.R.Soc.Biol. (1901)

14. Lépine, R. u. Boulud
Sur l'existence de l'oxyde de carbone dans le sang des anémiques. C.R.Soc.Biol.p.55 (1905)

15. Lépine, R. u. Boulud
Sur l'origine de l'oxyde de carbone contenue dans le sang normal et dans certains sangs pathologiques. C.R.Soc.Biol.p.302 (1906).

16. Loeper, M.
Les oxycarbonémiques ignorés.
Ac.Méd.121, 444-451 (1939).

17. Nicloux, M.
Nouvelles démonstrations de la présence normale de l'oxyde de carbone dans le sang.
C.R.Ac.Sc.t.179, 1633 (1924).

18. Nicloux, M. u. Nebenzahl
L'oxydation de différents sucres en solution alcaline par l'oxygène gazeuz du point de vue de la production de l'oxyde de carbone. C.R.Soc.Biol.100, 864 (1929).

19. Nicloux, M. u. Nebenzahl
Étude de l'oxydation des sucres en solution alcaline par l'oxygène gazeuz. Influence du pH sur la production d'oxyde de carbone. C.R.Soc.Biol.101, 189 (1927).

20. R a t h é r y, F., G l e y, F r a n c u. G o u r r a t
Journ.de Physiologie et de Pathologie générale 30,24 (1932)

21. L o e p e r, M.
L'oxycarbonémie essentielle.
Rev.Med. de Nancy, 74,215-223 (1949)

22. D e n n i n g, H.
Lehrbuch der inneren Medizin
2.Aufl.1952, Stuttgart, Bd.2, S.908

23. S i m o n, F.
Contributation a l'étude des oxycarbonémies légères. Thèse de Doct.Pharm., Lyon (1941).

24. L o e p e r, M. u. B o u l a n g e r, P.
L'oxycarbonémie maladie.
Paris Méd.24/25, 209-212 (1942)

25. K o h n - A b r e s t, M.
Sur l'oxycarbonémie,
Arch.Mal.prof. 10,37 (1949)

26. B o c k
in Heffter's Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd.1, Berlin 1923.

27. S j ö s t r a n d, T.
Endogenous formation of carbon monoxide in man. Nature 164, 580 (1949)

28. L o e p e r, M. u. G i l b r i n, E.
L'oxycarbonémie endogène.
Presse Med. 95/96, 1649-1650 (1939).

29. M ü l l e r, R.
Lehrbuch der Hygiene
2.Aufl.Bd.1, S.77, München-Berlin (1942)

30. B a r k a n, G.
DMW 64, 638 (1938).

31. B a r k a n, G. u. S c h a l e s, O.
Zeitschr.Physiol.Chemie 248,96-116 (1937).

32. L o e p e r, M. u. T o n n e t
L'oxycarbonémie des asphyxiques.
Bull.Mém.Hôp.Paris 1940, p.299-302.

33. V i g n e s, H. u. T r u f f e r t, L.
L'oxycarbonémie de la femme enceinte et du nouveau-né. Gynècol.et Obstétr.43,1-4 (1943)

34. L o e p e r, M. u. V a r a y, A. u. C h a s s a g n e, P.
La formation endogène de l'oxyde de carbone et la Maladie de Vaquez,
Presse Méd.No.72/73,897-898 (1941).

35. H u m p e r d i n c k
Bestimmung des Hämoglobins und der Erythrozytenzahl im Blute nach CO-Vergiftung.
Arch.Gewerbepath.No.4,464-468 (1938).

36. S j ö s t r a n d, T.
Koloxidbildning vid intravital hämolys.
Nord.Med. 43, 211-216 (1950)

37. L o e p e r, M.
A propos de l'oxycarbonémie
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris No.21/22,567-569 (1941).

38. S j ö s t r a n d, T.
The in vitro formation of carbon monoxide.
Acta phys.scand. 24, 314-332 (1952).

39. S j ö s t r a n d, T.
Acta phys.scand. 16, 201, 211 (1948).

40. L e m b e r g, R.
Biochem.Journ. 29, 1322 (1935).

41. L e m b e r g, R. u. L e g g e, J. W.
Haematin compounds and bile pigments.
New York 1949.

42. L e m b e r g, R., L e g g e, J. W. u.
L o c k w o o d, W. H.
Biochem.J.33,754 (1939) u. 35,339 (1939).

43. L e h n a r t z, E.
Einführung in die chem.Physiologie..
6.Aufl. Berlin, 1943, S.101 f.

44. S j ö s t r a n d, T.
The in vitro formation and disposal of
carbon monoxide in blood.
Nature 168, 729-730 (1951).

45. S h e p h e r d, M.
Anal.Chem. 2,77 (1947).

46. B i n e t, L. u. S t r u m z a, M.
Polyglobulie de mobilisation et valeur
fonctionelle de l'hémoglobine.
C.R.Soc.Biol.t.135, 1123-1126 (1941).

47. C a s o, J. V. u.
S a n t a m a r i a, L. T.
Influence de la grossesse et des suites
de couches sur l'oxalémie; action des
hormones folliculaire et jaune sur
l'oxalémie et la glycémie.
Rev.Esp.Obst.y.Gyn.t.21,p 214 (1936).

48. H e n d e r s o n, Y. u.
H. W. H a g g a r d
Noxious gases, New York 1943

49. P e t r y, H.
Die chronische Kohlenoxydvergiftung - Arbeitsmedizin, Heft 29, Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1953.

50. B a a d e r, E. W.
Die chronische CO-Vergiftung
DMW. 77/691/1952.

51. H e i l m e y e r, L.
Handbuch der Inneren Medizin, 4. Auflage, Bd. 2.

52. B r i e g e r, H.
Journ.Ind.Hg.and Toxicol. 26/321/1944.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 26. Oktober 1920 zu Blankwitt in Pommern als 2. Kind des Oberpostsekretärs Johann G n a d t und dessen Ehefrau Anna, geb. Lach geboren und erhielt die Namen Wiethold, Edmund.

Von 1927 bis 1931 besuchte ich die Volksschule in Steinmark, Kreis Flatow, anschließend das Realgymnasium in Flatow und von 1932 an das Heinrich Schliemann-Gymnasium in Berlin, wo ich am 1.3.1940 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1940 bis 1946 befand ich mich im Kriegsdienst bzw. in Gefangenschaft.

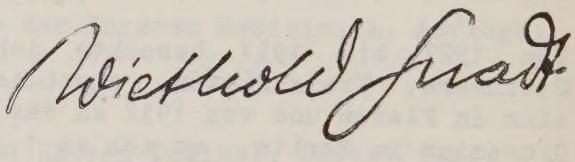
Im Winter 1942/43 begann ich in Berlin das erste Semester des Medizinstudiums als Studienurlauber. Erst nach Heimkehr aus der Gefangenschaft konnte ich im Wintersemester 1946/47 das Medizinstudium an der Universität Würzburg fortsetzen. Dort legte ich nach weiteren neun Studiensemestern am 13. August 1951 das medizinische Staatsexamen ab.

Nach Absolvierung des Pflichtassistentenjahres und des Landvierteljahres erhielt ich die Vollapprobation am 1.1.53.

Gegenwärtig bin ich als Assistenzarzt am Heilig-Geist-Hospital in Frankfurt am Main tätig.

Seit dem 28. Oktober 1944 bin ich mit der Ärztin Dr. med. Maria Gnadt geb. Korsanke verheiratet.

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der angeführten Literatur angefertigt habe. Ein mir früher zugewiesenes Thema wurde ordnungsgemäß zurückgegeben, da es aus äußeren Gründen nicht durchführbar war.



Druckerei K.Schmitt Wwe., Frankfurt/M., Kettenhofweg 21